Aus dem Anatomischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Graumann

Die Beteiligung der Wolffschen und Müllerschen Gänge an der Bildung der „Sinusvagina".

Graphische Rekonstruktionen zur Vaginalentwicklung bei der testikulär feminisierten Maus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ROSEMARIE BEATE MAUCH
aus Bietigheim

1984

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. W. Graumann

Die Beteiligung der Wolffschen und Müllerschen Gänge an der Bildung der „Sinusvagina".

Graphische Rekonstruktionen zur Vaginalentwicklung bei der testikulär feminisierten Maus

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ROSEMARIE BEATE MAUCH
aus Bietigheim

1984

Dekan:	Professor Dr. med. G. Fichtner
1. Berichterstatter:	Professor Dr. med. U. Drews
2. Berichterstatter:	Professor Dr. med. A. E. Schindler

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. U. Drews. Für sein stetes Interesse am Fortgang meiner Arbeit und für die zahlreichen Diskussionen möchte ich mich bei ihm herzlich bedanken.

Außerdem gilt mein Dank Herrn PD Dr.K.U.Thiedemann und den anderen Mitarbeiten des Anatomischen Institutes, die mir bei der Fertigstellung der Arbeit behilflich waren, sowie Frau G. Habmann, die die Reinschrift der Arbeit besorgte.

Inhaltsverzeichnis Seite

1.0 Einleitung - 1 -
1.1 Indifferentes Stadium der Entwicklung der Geschlechtsgänge - 2 -
1.2 Morphologische Untersuchungen zur Entwicklung der Vagina - 3 -
1.3 Experimentelle Untersuchungen zur Entwicklung des Genitaltrakts - 6 -
1.4 Die Tfm-Mutation bei der Maus - 8 -
1.5 Fragestellung - 8 -

2.0 Material und Methoden - 10 -
2.1 Gewinnung der Embryonen - 10 -
2.2 Herstellung der histologischen Schnitte - 12 -
2.3 Anfertigung der Rekonstruktionen aus den Querschnittserien - 13 -

3.0 Ergebnisse - 15 -
3.1 15. Tag pc - 15 -
3.2 16. Tag pc - 16 -
3.3 17. Tag pc - 17 -
3.4 18. Tag pc - 19 -
3.5 19. Tag pc - 22 -
3.6 20. Tag pc (Neugeborene) - 24 -
3.7 22. Tag pc - 27 -
3.8 24. Tag pc - 28 -
3.9 28. Tag pc - 29 -

4.0 Bildteil - 30 -

5.0 Diskussion - 67 -
5.1 Indifferentes Stadium - 68 -
5.2 Entstehung der Vaginalanlage - 69 -
5.3 Wachstumsrichtung der Vaginalanlage - 70 -
5.4 Rolle der Wolffschen Gänge bei der Bildung der Vagina - 72 -
5.5 Beteiligung des Sinus urogenitalis an der Bildung der Vagina - 73 -
5.6 Entstehung des Lumens - 75 -
5.7 Entstehung des Vaginalstumpfs beim Syndrom der testikulären Feminisierung - 76 -

6.0 Zusammenfassung - 78 -

7.0 Literaturverzeichnis - 79 -

1.0 Einleitung

In vielen Lehrbüchern wird heute die Ansicht vertreten, daß sich die oberen Teile der Vagina aus den Müllerschen Gängen und die unteren Teile aus einer emporwachsenden Aussprossung des Sinus urogenitalis entwickeln (Hamilton, Boyd and Mossmann, 1972; Tuchmann- Duplessis und Haegel, 1970; Starck, 1975). Demgegenüber kommt in Originalarbeiten (siehe 1.2) zum Ausdruck, daß über die Herkunft der Vagina noch keine endgültige Klärung erzielt werden konnte. Aus einer Literaturübersicht O'Rahilly's (1977) zur Entwicklung der menschlichen Vagina gehen die unterschiedlichen Standpunkte hervor. Dabei stellen sich im wesentlichen zwei Fragen:

1. Welchen Anteil haben die Wolffschen und Müllerschen Gänge und der Sinus urogenitalis an der Bildung der Vagina? Wie beteiligen sich insbesondere die Wolffschen Gänge?

2. Auf welche Art trennt sich die Vaginalanlage von Sinus? Wächst sie nach cranial oder nach caudal oder schnürt sie sich vom Sinus ab?

Beim Syndrom der testikulären Feminisierung sind nur Hoden und ein kurzer Vaginalstumpf vorhanden. Die Hoden produzieren während der Embryonalzeit die zu einer männlichen Entwicklung führenden Hormone, das Testosteron und das Anti-Müller-Hormon (AMH). Das Testosteron kann jedoch wegen eines Rezeptordefektes seine Wirkung nicht entfalten.

Es bilden sich deshalb außer den Müllerschen Gängen auch die Wolffschen Gänge zurück. Der Vaginalstumpf sollte also nur dem verbleibenden Sinus urogenitalis entstammen.

Die Untersuchung der Vaginalentwicklung bei der testikulär feminisierten (Tfm) Maus läßt daher nicht nur Aufschluß über die genaue Entstehung des Vaginalstumpfs erwarten; sie verspricht auch eine Aussage zum Anteil des Sinus urogenitalis an der Bildung der normalen Vagina.

1.1 Indifferentes Stadium der Entwicklung der Geschlechtsgänge

Die Geschlechtsgänge entwickeln sich zunächst für männliche und weibliche Embryonen im Zusammenhang mit der Frühentwicklung von Niere und ableitenden Harnwegen in gleicher Weise.

Der Urnierengang oder Wolffsche Gang wächst beidseits in der Genitalfalte lateral an der Urniere entlang auf die Kloake zu und öffnet sich schließlich in deren vorderen Teil. Etwa zum gleichen Zeitpunkt an dem Hoden und Ovar zu unterscheiden sind, wird am seitlichen oberen Ende des Wolffschen Ganges der Müllersche Gang angelegt. Das die Genitalfalte bekleidende Zölomepithel stülpt sich ein und formt sich zu einer Epithelknospe. Sie wächst, während sich cranial ein Lumen ausbildet, parallel am Wolffschen Gang abwärts. Am unteren

Rand der Urniere überkreuzt der Müllersche Gang den Wolffschen Gang von vorne, sodaß er sich medial mit dem Gang der anderen Seite trifft. Beide Müllerschen Gänge wachsen nun ventromedial zu den Wolffschen Gängen nebeneinander abwärts. Inzwischen wurde durch das Septum urorektale die Kloake in den Sinus urogenitalis vorne und das Rektum hinten unterteilt. Knapp über der Mündung der Wolffschen Gänge, die jetzt von dorsal her in den Sinus erfolgt, erreichen die Müllerschen Gänge ebenfalls den Sinus urogenitalis und buchten dessen dorsale Wand zum "Müllerschen Hügel" vor. über dieser Ebene entwickelt sich aus dem Sinus die Blase. Unterhalb wird der Sinus in die geschlechtsspezifischen Entwicklungsvorgänge miteinbezogen (Jirásek, 1971; Wilson, 1978).

1.2 Morphologische Untersuchungen zur Entwicklung der Vagina

Bereits seit dem letzten Jahrhundert war die Vagina immer wieder Gegenstand morphologischer Untersuchungen. Während zunächst die Herkunft aus dem Sinus urogenitalis unumstritten schien (Müller, 1830; Valentin, 1835), führten die Arbeiten von Thiersch (1852) einerseits, von Tourneux und Legay (1884) und Hart (1901) andererseits zu einer kontroversen Diskussion um die Beteiligung der Müllerschen und Wolffschen Gänge.

Mijsberg kam 1924 zu dem Ergebnis, daß sich der obere Teil der Vagina aus den Müllerschen Gängen herleitet, daß das untere Drittel jedoch von den "Wolffschen Höckern", den unteren verdickten Abschnitten der Wolffschen Gänge, gebildet wird. Am ursprünglichen Müllerschen Hügel entsteht der Hymen im Verlauf des starken nach cranial gerichteten Längenwachstums der Vaginalanlage.

Koff (1933) bearbeitete und rekonstruierte als erster systematisch menschliche Embryonen. Im Gegensatz zu Mijsberg folgerte er, daß die beobachteten caudalen Verdickungen Ausstülpungen des Sinus urogenitalis sind. Die degenerierenden Wolffschen Gänge sitzen diesen "sinovaginal bulbs" auf und werden bei deren Wachstum nach cranial mitgeführt. Da die Ausstülpungen des Sinus mit dem Ende der Müllerschen Gänge fusionieren, entsteht die Vagina schließlich zu 4/5 aus Müller- und zu 1/5 aus Sinusanteil. Der Hymen entsteht am Abgang der Sinovaginalhöcker. Die Vagina wächst nach Koff nur nach oben.

Bei einer späteren Untersuchung derselben Embryonen der Carnegie-Sammlung deutet Witschi (1970) die Verhältnisse anders: die caudalen Enden der Geschlechtsgänge verschmelzen miteinander und formen die Vaginalknospe, die dann entlang des Sinus urogenitalis abwärts wächst. Die Vagina entsteht also nach Witschi zu etwa gleichen Teilen aus Wolffschen und Müllerschen Gängen ohne Beteiligung des Sinus und wächst nach unten.

Forsberg (1973) schloß nach seinen histochemischen Arbeiten an menschlichen Embryonen eine Beteiligung der Müllerschen Gänge am Vaginalepithel aus. Er konnte aber nicht klären, ob die Anlage nur aus Sinusepithel hervorgeht, oder ob die Wolffschen Gänge daran beteiligt sind.

Nach Raynaud (1942) besteht die Vagina der Maus ausschließlich aus dem dorsalen Anteil des Sinus urogenitalis. Sie entsteht durch Längsteilung des Sinus in Urethra und Vagina.

Forsberg (1963) zog aus seinen Untersuchungen zur Entwicklung der Vagina bei der Maus den Schluß, daß einerseits die Müllerschen Gänge nach Erreichen des Sinus urogenitalis ein Stück weit degenerieren und deshalb Sinusepithel nach cranial wächst ("Sinus protrusions"). Dabei werden die Wolffschen Gänge passiv nach oben verlagert. Andererseits erfolgt nach caudal eine Längsteilung des Sinus urogenitalis. Letztlich entsteht die Vagina aus drei Abschnitten. Der obere Teil leitet sich von den Müllerschen Gängen her, ein kurzer mittlerer Teil vom emporwachsenden Sinusepithel, und der unterste Abschnitt entsteht durch Abschnürung von Sinus urogenitalis.

Bok und Drews (1983) beschreiben die Bedeutung des Wolffschen Ganges für die Vaginalbildung. In der Organkultur ohne Testosteron vereinigt sich der Wolffsche Gang mit dem Müllerschen Gang und stellt eine Verbindung zum Sinus urogenitalis her. Auf diese Weise wird der caudale Abschnitt der Wolffschen Gänge mit in die Vaginalbildung einbezogen.

1.3 Experimentelle Untersuchungen zur Entwicklung des Genitaltrakts

Bouin und Ancel brachten 1903 die mögliche Beeinflussung der Sexualdifferenzierung durch Sekrete des Hodens zur Sprache. Inzwischen führten zahlreiche Experimente zum Ausbau dieses Gedankens.

Vor Beginn der Geschlechtsdifferenzierung kastrierte Embryonen (Jost, 1947b) entwickeln sich in weibliche Richtung. Die Wolffschen Gänge degenerieren, die Müllerschen Gänge entwickeln sich, und es bildet sich ein normales weibliches Genitale aus.

Wenn man weibliche Embryonen mit Testosteron behandelt (Raynaud an Mäusen, 1937 und 1938; Jost an Kaninchen, 1947a), bleiben beide Gänge erhalten und differenzieren sich. Es bildet sich bei diesen Tieren keine Vagina, sondern ein äußerlich männliches Genitale.

Wird aber ein Hoden einseitig in weibliche Kaninchenembryonen implantiert, bildet sich der Müllersche Gang dieser Seite zurück (Jost, 1947b). Jost schloß aus seinen Untersuchungen, daß der Hoden neben dem Testosteron ein weiteres zur Rückbildung des Müllerschen Ganges führendes Hormon bildet. Die einseitige Rückbildung beim oben beschriebenen Versuch spricht für eine lokale Wirkungsweise dieses Anti-Müller-Hormons.

Picon (1971) und Josso et al.(1977) stellten fest,

daß die Ansprechbarkeit der Müllerschen Gänge für AMH von cranial nach caudal wandert und deshalb zu bestimmten Zeiten nur bestimmte Teile sensibel sind. Diese AMH-Sensibilität ist zeitlich begrenzt auf das Ende des indifferenten Stadiums, dennoch kann AMH bis nach der Geburt nachgewiesen werden.

Bei männlichen Embryonen führt die Behandlung mit dem Androgenantagonisten Cyproteronacetat zur Ausbildung einer kurzen Vagina (Hamada et al., 1963). Das Cyproteronacetat besetzt hier die Androgenrezeptoren und verhindert dadurch das Wirksamwerden des Testosterons. Sowohl Wolffsche als auch Müllersche Gänge degenerieren. (Es entsteht demnach eine ähnliche Situation wie beim Syndrom der testikulären Feminisierung.)

Aus diesen kurz beschriebenen Experimenten läßt sich folgendes ableiten (vgl. Jost, 1972; Neumann et al., 1975; Wilson, 1978):

1. Ohne Beeinflußung durch Hormone des Hodens aber auch ohne Ovar differenzieren alle Embryonen in weibliche Richtung.

2. Androgene führen zur Stabilisierung des Wolffschen Ganges, zur Entwicklung von Samenblasen und Prostata und zur Ausbildung eines äußerlich männlichen Genitale. Sie verhindern die Vaginalbildung.

3. Für die Rückbildung der Müllerschen Gänge bei männlichen Tieren ist das AMH verantwortlich.

1.4 Die Tfm-Mutation bei der Maus

Die Tfm-Mutation bei der Maus wurde erstmals von Lyon und Hawkes (1970) als X-chromosomal vererbtes Merkmal beschrieben. Die betroffenen Tiere besitzen einen X/Y-Karyotyp und intraabdominell gelegene kleine Hoden. Bis auf einen kurzen Vaginalstumpf sind jedoch keine inneren Geschlechtsorgane vorhanden. Äußerlich zeigen die Tiere weibliche Merkmale. Sie sind für Androgene schon in der Embryonalzeit, also zur Zeit der sexuellen Differnzierung, insensitiv (Goldstein und Wilson, 1972).

1.5 Fragestellung

Ohno (1971) ging davon aus, daß sich beim Syndrom der testikulären Feminisierung die Wolffschen und die Müllerschen Gänge vollständig zurückbilden und sich die kurze Vagina daher aus dem androgenrestistenten Sinus urogenitalis bildet.

Cunha (1975) griff diese Überlegungen auf und führte vergleichende Messungen der Vaginallängen von weiblichen und Tfm-Mäusen durch. Er berechnete den Anteil des Müllerepithels an der normalen Vagina auf 3/5, den des Sinus auf 2/5.

Da Ohno und Cunha von erwachsenen Tieren ausgingen, bleibt die Frage nach der Rolle der Geschlechtsgänge bei der Ausbildung des "Sinusvaginalstumpfs" und nach der Wachstumsrichtung der Vagina offen.

In der vorliegenden Arbeit wird mit Hilfe räumlicher Rekonstruktionen von Serienschnitten untersucht, wie der Vaginalstumpf der Tfm-Mäuse entsteht. Die Entwicklung des Vaginalstumpfs wird im Vergleich zum weiblichen und im Hinblick auf die Rückbildung der Müllerschen Gänge auch im Vergleich zum männlichn Phänotyp betrachtet.

2.0 Material und Methoden

2.1 Gewinnung der Embryonen

Zur Zucht wurden Überträgerinnen der X-chromosomal gebundenen Tfm-Mutation benutzt. Die Tfm-Mutation war mit dem ebenfalls X-chromosomal gebundenen Fellfarbenmarker Blotchy (Blo) gekoppelt, so daß die Überträgerinnen am gefleckten Fell erkannt werden konnten. Die Gen-Formel für die X-Chromosomen der Überträgerinnen lautet: Tfm + Blo/+++. Durch den Fellfarbenmarker lasseen sich die testikulär feminisierten Tiere (Tfm + Blo/Y) an ihrer silbergrauen Fellfarbe leicht von Weibchen unterscheiden. Zur Identifizierung der Embryonen kann der Marker jedoch nicht verwendet werden. Deshalb wurde zusätzlich der X-chormosomal gebundene Fellfarbenmarker Tabby (Ta) eingeführt, der zu einer Verminderung der Vibrissae führt, die schon beim Embryo ausgeprägt ist. Gemeinsam mit der Bestimmung des gonadalen Geschlechtes kann daher der Genotyp der Embryonen genau angegeben werden (Drews und Drews, 1977).

Es wurde ein Wildtyp-Männchen und ein doppelt "markiertes" Weibchen gepaart:
Tfm + Blo/+ Ta + ♀ x +++/Y ♂

Aus der Paarung gehen die in Tabelle 1 aufgeführten Nachkommen hervor.

Tab. 1 Nachkommen aus der Paarung
Tfm + Blo/+ Ta + x +++/Y

Genotyp	Gonaden	Vibrissae	Geschlecht
1.Tfm + Blo/+++	Ovar	vollständig	weiblich (Überträger)
2.Tfm + Blo/Y	Hoden	vollständig	Tfm
3. + Ta +/+++	Ovar	geringe Ausfälle	weiblich
4. + Ta +/Y	Hoden	starke Ausfälle	männlich

Bei den für Tfm heterozygoten Embryonen (Gruppe 1) wirkt sich die Tfm-Mutation nicht aus. Daher konnten Gruppe 1 und 3 als Weibchen in die Untersuchung einbezogen werden.

Als Tag 1 der Schwangerschaft galt der Tag, an dem ein Vaginalpfropf festgestellt werden konnte. Embryonen wurden vom 15. Tag bis zum 19.Tag post conceptionem (pc) täglich gewonnen. Nach der Geburt wurden Jungtiere im Alter von 20, 22, 24 und 28 Tagen pc verwendet. Das Alter der Tiere wurde zusätzlich anhand der Kriterien nach Theiler (1972) kontrolliert. Männliche, weibliche und Tfm-Embryonen desselben Alters stammen in der Regel aus dem gleichen Wurf.

2.2 Herstellung der histologischen Schnitte

Unmittelbar nachdem die Tiere in Äther getötet worden waren, wurde der Unterleib abgetrennt und in Bouin-Lösung fixiert. Anschließend wurden die Präparate in Paraplast eingebettet, in Serie geschnitten und mit HOPA (Hämatoxylin, Orange G, Phosphomolybdän-Säure, Anilinblau) nach Tonutti et al. (1960) gefärbt. Es wurden Serien in Querschnitten und Längsschnitten hergestellt.

Tab. 2: Art und Anzahl der untersuchten Embryonen

Alter	Querschnittserien			Längsschnittserien		Rekonstruktionen		
pc	m	w	Tfm	w	Tfm	m	w	Tfm
15.Tag	2	3	2			1		
16.Tag	1	2	1			1	1	1
17.Tag	1	3	2			1	2	2
18.Tag	1	4	2	1	1	1	2	2
19.Tag	1	2	2	1	1	1	1	1
20.Tag (Geburt)	2	3	2	1	1	1	2	2
22.Tag		1	1	1	1		1	1
24.Tag		3	2	1	1		2	2
28.Tag		1	1					1

m = männlich
w = weiblich
Tfm = testikulär feminisiert

2.3 Anfertigung der Rekonstruktionen aus den Querschnittserien

Die Umrisse der zu rekonstruierenden Strukturen wurden aus dem Mikroskop mit dem Zeichenspiegel auf Transparentpapier übertragen und übereinander justiert. Zur Ausrichtung der gezeichneten Schnitte in der Vertikalebene orientierte ich mich am Verlauf von Rektum und Urethra. Mit Hilfe des Perspektomat P 40 der Fa. Forster, Schaffhausen, (Abb. 1) habe ich dann aus den Umrissen die graphischen Rekonstruktionen angefertigt.

Der Zeichenapparat liefert eine parallelperspektivische Verkürzung der Horizontalschnitte entsprechend dem eingestellten Blickwinkel. Für alle Rekonstruktionen wählte ich einen Blickwinkel von 45°. Der Abstand zwischen den Horizontalschnitten bestimmt sich aus der Schnittdicke, die für alle Präparate mit 10µ angenommen wurde, dem Vergrößerungsmaßstab (1 : 200) und der perspektivischen Verkürzung. Die sich aus dem Blickwinkel ergebende Verkürzung der Äquidistanzen von 1/3 blieb unberücksichtigt, um eine für die räumliche Darstellung sinnvolle Überhöhung der Rekonstruktionen zu erreichen.

Abb. 1

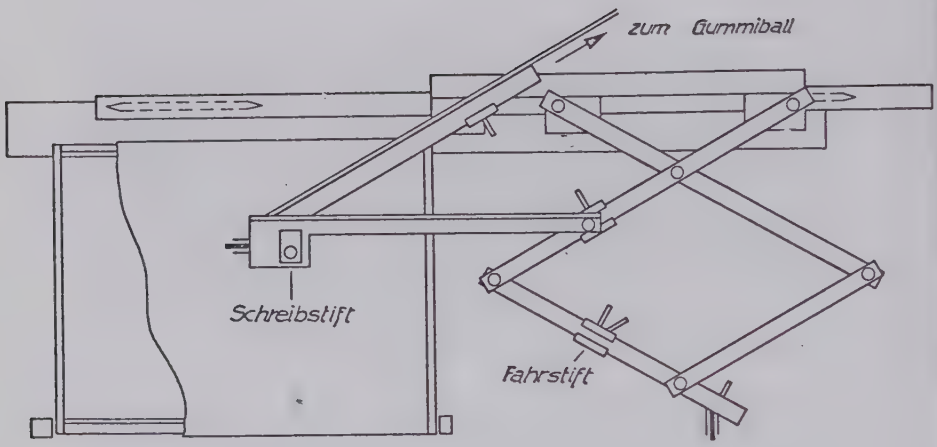


Abb. 1 Perspektomat P 40 (aus F. Forster, 1966).

Mit dem Fahrstift werden die Umrisse der gezeichneten Querschnitte umfahren. Der Schreibstift überträgt ein perspektivisch verkürztes und verzerrtes Bild auf das Zeichenpapier. Aufeinanderfolgende Schnitte können durch Verschiebung des Zeichenpapiers in der Vertikalen angeordnet werden.

3.0 Ergebnisse

Bei der Beschreibung meiner Beobachtungen gehe ich von den Rekonstruktionen aus. Zur Ergänzung sind einzelne histologische Schnitte angefügt. Die rekonstruierten Ausschnitte wurden so gewählt, daß immer die Mündung der Geschlechtsgänge in den Sinus urogenitalis und der oberste Teil der degenerierenden Gänge mit erfaßt sind.

3.1 15. Tag pc

Es bestehen noch keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Entwicklung der Genitalgänge bei männlichen, weiblichen und testikulär feminisierten Embryonen. Dieses indifferente Stadium ist in der Rekonstruktion aus einem männlichen Embryo in Abb. 2 dargestellt. Cranial liegt die Blasenanlage, in die die Ureteren einmünden. Am Sinus urogenitalis bilden sich beidseits nach dorsal gerichtete Epithelleisten (Sinusleisten), so daß der Sinus im Querschnitt bogenförmige Gestalt annimmt. Die Wolffschen Gänge werden von diesen Epithelleisten von lateral und vorne erfaßt und münden hier in den Sinus. Abb. 3 zeigt einen histologischen Querschnitt aus der rekonstruierten Serie an der Einmündungsstelle. Die Müllerschen Gänge verlaufen ventromedial parallel zu den Wolffschen Gängen. Sie sind noch nicht vereinigt und enden blind zwischen der medialen Wand der Wolffschen

Gänge und dem Sinus. Unter der Einmündungsstelle der Gänge flachen sich die Sinusleisten allmählich wieder ab.

Embryonen, die wenige Stunden älter sind, zeigen etwa in Höhe der Uretereneinmündung über eine kurze Strecke verschmolzene Müllersche Gänge, die sich weiter caudal wieder trennen. Im übrigen entsprechen die Verhältnisse noch dem oben beschriebenen Stadium.

3.2 16. Tag pc

Bei allen untersuchten Embryonen ist die Vereinigung der Müllerschen Gänge fortgeschritten; geschlechtsspezifische Entwicklungsvorgänge haben eingesetzt. Bei männlichen (Abb. 4) und bei testikulär feminisierten Embryonen (Abb. 6) erkennt man im Gegensatz zum weiblichen Phänotyp (Abb. 5) in Höhe der Blase deutlich die Degeneration der Müllerschen Gänge. An der Einmündung der Wolffschen Gänge in den Sinus (am Blasenhals) findet sich bei allen Tieren ein ähnliches Bild: die Leisten des Sinus urogenitalis umfassen die Wolffschen Gänge von lateral. Die Müllerschen Gänge, die sich ein Stück oberhalb trennen, lagern sich ventromedial der Mündungsstelle an und enden blind.

3.3 17. Tag pc

Beim m ä n n l i c h e n Embryo (Abb. 7) hat der Wolffsche Gang an Stärke zugenommen. Seine Einmündung in den Sinus erfolgt etwa wie in den vorhergegangenen Stadien in Höhe des Blasenhalses. Die Müllerschen Gänge sind weiter degeneriert. Nachdem sie sich getrennt haben, verlaufen sie noch ein Stück weit als separate Gänge und enden blind, knapp über der Einmündung der Wolffschen Gänge.

Beim w e i b l i c h e n Embryo (Abb. 8) sind die Wolffschen Gänge cranial jetzt degeneriert und verlaufen dorsolateral zu den verschmolzenen Müllerschen Gängen nur noch als dünne Stränge. In ihrem caudalen Abschnitt sind sie gut erhalten und verbinden sich mit den vereinigten Müllerschen Gängen. Die Müllerschen Gänge werden ihrerseits von cranial nach caudal zunehmend schmächtiger.
Die dorsalen Sinusleisten erfassen unterhalb der Blase die miteinander vereinten Müllerschen und Wolffschen Gänge so, daß medial ein Teil des dichten Mesenchyms, das sich in der Ausbuchtung zwischen den Sinusleisten befindet, als Mesenchympfropf eingeschlossen wird. Man erkennt hier erstmals laterale Einbuchtungen an den Sinusleisten, durch die diese mit den aufsitzenden Wolffschen und Müllerschen Gängen von der Urethra abgesetzt werden (s. Abb. 8 Blockbild ganz rechts). Caudal von der Vereinigung der Geschlechtsgänge mit dem Sinus trennt sich die Epithelbrücke auf. Es entsteht wieder der bogenförmige Sinus, der sich nach caudal hin abflacht.

Kurz vor der Fusion von Wolffschen und Müllerschen Gängen wird im Lumen des Wolffschen Ganges Zelldetritus sichtbar. Die äußere Zellschicht erscheint dunkler gefärbt, ähnlich dem Epithel der Müllerschen Gänge (s. Abb. 27 a). Weiter caudal kurz über der Mündung auf den Sinusleisten verlieren die Müllerschen Gänge ihr Lumen. Es bleibt nur noch eine schmale Epithelbrücke zwischen den Wolffschen Gängen bestehen, die sich caudal auflöst.

Zwei um wenige Stunden ältere Weibchen (eines ist in Abb. 10 abgebildet) aus einem anderen Wurf entsprechen dem oben beschriebenen Weibchen (Abb. 8).

Beim T f m - E m b r y o (Abb. 9) befinden sich sowohl die Wolffschen Gänge als auch die Müllerschen Gänge in Rückbildung. Caudal trennen sich zunächst etwa an der Uretereneinmündung die Müllerschen Gänge und verbinden sich anschließend einzeln mit dem Wolffschen Gang der zugehörigen Seite. Am Übergang der Gänge in den Sinus am Blasenhals wird deshalb beim Tfm-Embryo kein Mesenchym eingeschlossen. Seitlich erkennt man aber ebenfalls Einbuchtungen zwischen späterer Urethra und den Sinusleisten.

(In der Gesamtrekonstruktion entsteht durch die perspektivische Darstellung der Eindruck, die Einmündung der Ureteren liege höher. Die Aufsicht auf das mittlere Blockbild der Abb. 9 zeigt jedoch, daß die Uretereneinmündung und die Trennung der Müllerschen Gänge im gleichen Schnitt sichtbar sind.)

Kurz bevor sich Wolffscher und Müllerscher Gang vereinigen, sieht man auch hier im histologischen Querschnittsbild (Abb. 27 b) im Wolffschen Gang Zelldetritus. Die äußere Zellschicht des Gangepithels ist dunkler gefärbt und ähnelt dem Epithel der Müllerschen Gänge.

Bei einem weiteren Tfm-Embryo (Abb. 11) aus einem anderen Wurf erfolgt die Trennung der Müllerschen Gänge erst wenig über der Mündung der Wolffschen Gänge in den Sinus. Die Müllerschen Gänge enden hier blind an den dorsalen Sinusleisten.

3.4 18. Tag pc

Beim M ä n n c h e n (Abb. 12) sprossen ungefähr in Höhe der Uretereneinmündung in die Blase aus den verdickten Wolffschen Gängen die Samenblasen nach dorsocranial aus. An der Mündung der Wolffschen Gänge kurz unter dem Blasenhals erreichen die Sinusleisten die Gänge nur noch von vorne. Reste der Müllerschen Gänge finden sich erst unterhalb der Samenblasenknospe und lassen sich bis knapp über die Mündung der Wolffschen Gänge als vereinigte Gänge verfolgen. Dann trennen sie sich und enden blind am Sinus, ohne sich mit den Wolffschen Gängen zu verbinden.

Beim W e i b c h e n (Abb. 16) nehmen die parallel zu den fusionierten Müllerschen Gängen verlaufenden Wolffschen Gänge von cranial nach caudal an Stärke zu, während jene schwächer werden. Unterhalb der Blase vereinigen sich die Gänge; sie verlieren wenig weiter caudal ihr Lumen, so daß jetzt eine Epithelplatte vorhanden ist. Diese läuft in die teilweise vom Sinus abgetrennten Sinusleisten zweizipflig aus. An der Verbindung zum Sinus sind lateral deutlich die Einschnürungen zu erkennen.

Im histologischen Querschnitt ist zu beobachten, daß die Wolffschen Gänge eine dunklere Zellschicht erhalten, und daß die Müllerschen Gänge nach der Verschmelzung mit den Wolffschen Gängen diesen ventromedial als ganz kleine Gänge anliegen. Weiter caudal tritt in der Epithelplatte Sinusepithel auf, das dann in die Sinusleisten übergeht. Auch die Form des Sinus verändert sich: an seiner dorsalen Wand sind lumenwärts Nekrosen zu erkennen, und das ursprünglich bogenförmige Lumen wird queroval (s. Blockbild Abb. 16).

Zwei Weibchen aus anderen Würfen zeigen ähnliche Befunde, das Weibchen der Abb. 13 unterscheidet sich etwas: die Müllerschen Gänge trennen sich früh und verbinden sich erst anschließend mit dem Wolffschen Gang der zugehörigen Seite. Dies war sonst nur bei Tfm-Tieren zu beobachten. An der Einmündungsstelle in den Sinus sind hier nur geringe Einschnürungen zu sehen.

In histologischen Längsschnitten ist in der Übersicht die Vereinigung von Sinus und Vaginalanlage zwischen Blasenhals und Symphyse zu erkennen. In der Vaginalanlage ist bis zum Ende des Müllerepithels ein Lumen vorhanden. Ventral läuft das Müllerepithel ganz schmal aus. Dahinter liegt der Wolffsche Gang. Er leitet in den kompakten Teil der Vaginalanlage über, der aus großen hellen Zellen besteht (vgl. Abb. 21 vom 19. Tag).

Beim T f m - T i e r (Abb. 17) sind die Wolffschen und Müllerschen Gänge bis ein Stück unterhalb der Blase degeneriert. Nach kurzem separaten Verlauf fusionieren die Wolffschen und die vereinigten Müllerschen Gänge. Darunter bildet sich zunächst eine Epithelplatte, die caudal in den Sinusleisten endet. Die Sinusleisten sind teilweise vom Sinus abgetrennt und es entsteht wie beim Weibchen eine unten zweigeteilte Anlage.

Ein zweites untersuchtes Tfm-Tier (Abb. 14) stellt eine Art "Übergangsstadium" zwischen dem Tier der Abb. 9 vom 17. Tag und dem der Abb. 16 vom 18. Tag dar. (Am 17. Tag trennen sich die Müllerschen Gänge vor der Vereinigung mit den Wolffschen Gängen; am 18. Tag der Abb. 16 existiert schon eine Epithelplatte, in der die Gänge nicht mehr unterschieden werden können und die sich dann aufteilt.) Bei diesem Tier ist die Degeneration der Geschlechtsgänge erst bis in Höhe der Ureterenmündung fortgeschritten, so daß sie bis zur Fusion unterhalb der Blase ein etwas größeres Stück getrennt verlaufen. Darunter trennen sich die Müllerschen Gänge voneinander und bilden nur noch eine

kleine Epithelspitze am Wolffschen Gang. Die auf diese Weise zweigeteilte Vaginalanlage endet anschließend auf den Sinusleisten. In Abb.15 sind einzelne Serienschnitte aus dem in Abb. 14 rekonstruierten Genitaltrakt wiedergegeben. Die Schnitte zeigen die Vereinigung der Wolffschen und Müllerschen Gänge und den Übergang der Vaginalanlage in den Sinus. Bis zum caudalen Ende der Müllerschen Gänge sind die Epithelien von Wolffschen und Müllerschen Gängen gut zu unterscheiden.

Die angefertigten Längsschnitte gleichen denen des weiblichen Tieres. Auch beim Tfm-Embryo haben sich Vaginalanlage und Sinus bis unterhalb der Blase voneinander getrennt.

3.5 19. Tag pc

Beim M ä n n c h e n (Abb. 18) sind am Sinus urogenitalis zahlreiche Prostataknospen entstanden. Der Müllersche Gang ist nur noch kurz und endet etwa in Höhe der Einmündung der Wolffschen Gänge in den Sinus wenig unter dem Blasenhals. Er steht nur mit dem Sinusepithel (d.h. mit den Prostataknospen) in Verbindung und stellt eine Brücke aus Müllerepithel zwischen beiden Sinusleisten her.

Beim w e i b l i c h e n Foeten (Abb. 19) sind Reste der Wolffschen Gänge erst weit unterhalb des Blasenhalses erkennbar. Nach der Vereinigung mit den Müllerschen Gängen verschwinden die Lumina und die Vaginalanlage verläuft als Epithelplatte wei-

ter nach caudal. Kurz über der Vereinigung mit dem Sinus ist sie aufgrund der abgeschnürten Sinusleisten noch zweigeteilt. Diese sind jetzt nicht mehr ganz lateral anzutreffen, sondern gehen (infolge der tiefen seitlichen Furchen) weiter medial ab und stehen schräg nach außen gerichtet. Nach caudal flachen die Leisten ab.

Die histologischen Veränderungen mit den in früheren Stadien beschriebenen vergleichbar. Oberhalb der Vereinigung der Wolffschen und Müllerschen Gänge, enthält das Lumen der Wolffschen Gänge Detritusmassen. Die Wolffschen Gänge erhalten eine äußere dunkler gefärbte Zellschicht und nehmen an Dicke zu (s. Abb. 27 c). In der Epithelplatte sind keine Unterschiede mehr zu beobachten. In ihrem caudalen Teil findet sich Sinusepithel mit großen hellen Zellen.

Im histologischen Längsschnitt (Abb. 21) sieht man jetzt die Verschmelzungszone zwischen Sinus und Vaginalanlage am Symphysenoberrand. Dorsal vom Müllerschen Gang befindet sich der Wolffsche Gang, der an den Detritusmassen erkennbar ist. Er geht in den vom Sinus abgetrennten Teil der Vaginalanlage über.

Die Wolffschen Gänge des T f m - F o e t e n (Abb. 20) sind unterschiedlich lang und kürzer als der noch vorhandene Rest der Müllerschen Gänge. Weit unterhalb des Blasenhalses verwachsen die Gänge miteinander. Sie verlieren ihr Lumen und bilden eine Epithelplatte, die sich bevor sie in

den Sinus übergeht, in der Mitte in den (abgeschnürten) Sinusleisten auftrennt. Auch hier sind die Leisten nach medial verlagert.

Wie beim weiblichen Foeten enthalten die Lumina der Wolffschen Gänge kurz vor der Vereinigung mit den Müllerschen Gängen Detritusmassen und sind von einer dunkleren Zellschicht umgeben (s. Abb.27 d). Caudal in der Epithelplatte sind einheitlich große helle Zellen wie im Sinus vorhanden.

Die von einem Tfm-Foeten angefertigten Längsschnitte entsprechen den beim Weibchen beschriebenen: die Vaginalanlage geht am Symphysenoberrand in den Sinus über. Sie beginnt cranial erst unterhalb der Blase.

In einem weiteren weiblichen und einem weiteren testikulär feminisierten Foeten aus einem anderen Wurf bestätigen sich die Beobachtungen vom 19. Tag.

3.6 20. Tag pc (Neugeborene)

Beim M ä n n c h e n (Abb. 22) haben sich Samenblasen und Prostata weiter vergrößert. Die Reste der Müllerschen Gänge sind unterhalb der Samenblasenaussprossung nur über wenige Schnitte hinweg zu finden. Dann enden sie auf medialen Prostataknospen, die eine Epithelbrücke zwischen den Schenkeln des bogenförmigen Sinus bilden. Die Wolffschen Gänge münden etwa in dieser Höhe ein.

Beim W e i b c h e n (Abb. 23 u. 25) beginnt die Vagina etwa in Höhe des Blasenhalses; man erkennt hier das sich ausbildende Scheidengewölbe (auf der Rekonstruktion nicht abgebildet). Die Wolffschen Gänge können noch in unterschiedlicher Länge vorhanden sein. Beim Weibchen der Abb. 23 sind sie nur noch rudimentär. Beim Weibchen der Abb. 25 sind dagegen asymmetrisch lange Gänge zu sehen. Die Müllerschen Gänge verkleinern sich nach caudal hin, sind aber inzwischen so breit, daß die Wolffschen Gänge ganz dorsal zu liegen kommen. Die Müllerschen Gänge erreichen jetzt das abgeschnürte Sinusmaterial direkt, ohne Vermittlung durch die Wolffschen Gänge. Diese enden in der Sinusepithelplatte. Darunter tritt die Vaginalanlage mit dem Sinus über eine dünne mediale Epithelbrücke in Kontakt. Weiter nach caudal flachen sich die lateralen Einschnürungen ab und die Epithelbrücke wird breiter. Dorsal erkennt man teilweise noch eine seichte Einkerbung als Überrest der ursprünglichen Zweiteilung in diesem Bereich. Verfolgt man den Sinus noch weiter nach caudal wie in der Abb. 25, ist zu beobachten, wie die dorsale Wand des Sinus breiter wird und Verbindung zum äußeren Epithel aufnimmt.

An der Kontaktstelle zwischen Müller- und Sinus-Epithel treten im ventralen Teil der Müllerschen Gänge große blasige Zellen des Sinusepithels auf (Abb. 27 e). Sie füllen nach und nach das Lumen aus und ersetzen schließlich das Müllerepithel. Besonders im oberen Teil des Epithelwechsels sind Zelldetritusmassen im Sinusepithel vorhanden.

Auf den histologischen Längsschnitten sieht man, daß die frontale Abschnürung der Vagina nun den Symphysenunterrand erreicht hat. Müllerepithel ist bis in Symphysenhöhe zu erkennen. Es reicht dorsal weiter nach caudal als ventral. Dort ragt ein Sinusepithelzapfen mit Detritus in das Lumen vor (vgl. Abb. 30 vom 22. Tag).

Beim T f m - T i e r (Abb. 24) ist die Degeneration der Geschlechtsgänge cranial weiter fortgeschritten. Knapp über der Symphyse beginnt zunächst der Müllersche Gang. Die Reste der Wolffschen Gänge sind bei diesem Tier sehr kurz. Sie finden sich auf unterschiedlicher Höhe. Links mündet der Gang in die Epithelplatte, der rechte Gang mündet tiefer in den noch nicht abgetrennten Teil der Vaginalanlage. Wie beim Weibchen besteht der oberste Abschnitt der Verbindung zwischen Vaginalanlage und Sinus aus einer dünnen medialen Epithelbrücke. Die Epithelien der Müllerschen Gänge und des Sinus gehen in entsprechender Weise ineinander über (Abb. 27 f).

Beim zweiten untersuchten Tfm-Tier (Abb. 26) findet sich ein langer, stellenweise zystisch erweiterter Wolffscher Gang. Beide Wolffschen Gänge verbinden sich mit der Epithelplatte.

Die Längsschnitte vom Tfm-Tier gleichen denen des weiblichen Tieres.

3.7 22. Tag pc

Weder beim weiblichen noch beim testikulär feminisierten Tier sind Reste der Wolffschen Gänge zu beobachten. In der Vaginalanlage hat sich etwa bis knapp über der Einmündung in den Sinus urogenitalis ein Lumen ausgebildet. An der Hinterwand der Vagina ist bis zu dieser Stelle Müllerepithel vorhanden. Die paarige Struktur der Müllerschen Gänge ist nicht mehr ausgeprägt.

Beim W e i b c h e n (Abb. 28) liegt die Kontaktstelle von Vagina und Sinus jetzt unterhalb der Symphyse. Die Vaginalanlage ist deutlich breiter als die Urethra.

Beim T f m - T i e r (Abb. 29) erkennt man erst unter der Symphyse das obere Ende der Vaginalanlage. Sie verbreitert sich rasch und erstreckt sich schließlich in ähnlicher Breite wie beim Weibchen zwischen Urethra und Rektum. In Höhe des Bulbus urethralis vereinigen sich Vaginalanlage und Sinus. Hier verbreitert sich die Anlage dorsolateral und nimmt wenig später Kontakt zur Haut der Dammregion auf (verhornendes Plattenepithel).

Auf dem Längsschnitt von einem weiblichen Tier (Abb. 30) ist die fortschreitende Trennung von Vagina und Sinus dargestellt; sie ist nun unterhalb der Symphyse angelangt. Die Epithelgrenze zwischen Müller- und Sinusepithel ist deutlich ausgeprägt. Vertral schiebt sich Müllerepithel über das abgetrennte Sinusmaterial. Die Epithelgrenze ist auch beim Tfm-Tier vorhanden.

3.8 24. Tag pc

Beim W e i b c h e n (Abb. 31) hat die Vaginalanlage bis unterhalb des Bulbus ein deutliches Lumen. Seitlich besitzt sie Verbindung zum Oberflächenepithel. Nach caudal wird die Anlage kleiner und besteht schließlich nur noch aus einem dorsalen soliden Epithelzapfen. Eine Verbindung mit dem Sinus kommt erst knapp über dessen Öffnung nach außen zustande. Dort wo die Vaginalanlage ein Lumen besitzt, ist zumindest dorsal Müllerepithel zu erkennen. Weiter caudal besteht der solide Teil der Anlage einheitlich aus Sinusepithel.

Bei zwei weiteren Weibchen dieses Alters aus einem anderen Wurf (eines davon ist in Abb. 33 dargestellt) fällt als Variation ein separat verlaufender Wolffscher Gang auf. Er mündet etwa in Höhe des Bulbus auf einer dorsomedialen Ausstülpung der Vaginalanlage blind. Normalerweise sind hier keine Wolffschen Gänge mehr zu finden.

Beim T f m - T i e r (Abb. 32) erkennt man unter der Symphyse etwas zur Seite verschoben den Beginn der Vaginalanlage. Sie nimmt nur wenig an Breite zu und überschreitet die Mittellinie erst dort, wo sie Kontakt zum äußeren Epithel aufnimmt. Cranial endet der am weitesten lateral liegende Abschnitt nach wenigen Schnitten als separater Gang blind. Die Verbindung von Vaginalanlage und Sinus befindet sich nur wenig über der externen Öffnung des Sinus.

Auch hier kann man noch den beschriebenen Epithelwechsel beobachten. Der Übergang ist allerdings nicht so scharf ausgeprägt wie beim Weibchen.

Beim zweiten Tfm-Tier (Abb. 34) dieses Alters beginnt die Vaginalanlage ebenfalls unterhalb der Symphyse. Sie verbreitert sich allmählich und gewinnt lateral Anschluß ans Außenepithel. Nur im untersten Abschnitt verläuft sie noch gemeinsam mit dem Sinus.

In einem entsprechenden Längsschnitt von einem weiblichen Tier sieht man, daß die Trennung von Vagina und Sinus fast vollständig ist. Allerdings besitzt die Vagina im untersten Teil noch kein Lumen. Die histologischen Längsschnitte eines Tfm-Tieres zeigen caudal ähnliche Verhältnisse wie beim Weibchen. Cranial beginnt die Vaginalanlage etwas unterhalb von der Symphyse.

3.9 28. Tag pc

Die weibliche Vagina ist fast völlig vom Sinus getrennt, besitzt aber noch keine eigene Öffnung nach außen.

Die Vaginalanlage der T f m - M a u s (Abb. 35) beginnt erst kurz über dem Bulbus. Sie entspricht in Form und Verlauf in etwa dem zweiten unter 3.7 beschriebenen Tfm-Tier, erscheint jedoch caudal sehr zusammengedrängt. Die Epitheluntersch iede sind jetzt nicht mehr vorhanden.

4.0 Bildteil

Bei den Rekonstruktionen blickt man von dorsal auf die Geschlechtsgänge, die in ihren Epithelumrissen dargestellt sind. Zur besseren Orientierung wurden die Wolffschen Gänge punktiert. Die Originalzeichnungen wurden im Maßstab 1 : 200 angefertigt. In den Abbildungen sind sie auf 6/10 verkleinert. Wegen der Größe der Tiere und der Länge der rekonstruierten Ausschnitte sind die Abbildungen 18 bis 20, 25, 26 und 30 bis 35 auf 4/10 verkleinert.

Die histologischen Querschnitte sind ebenfalls so abgebildet, daß man von dorsal auf die Geschlechtsgänge sieht.

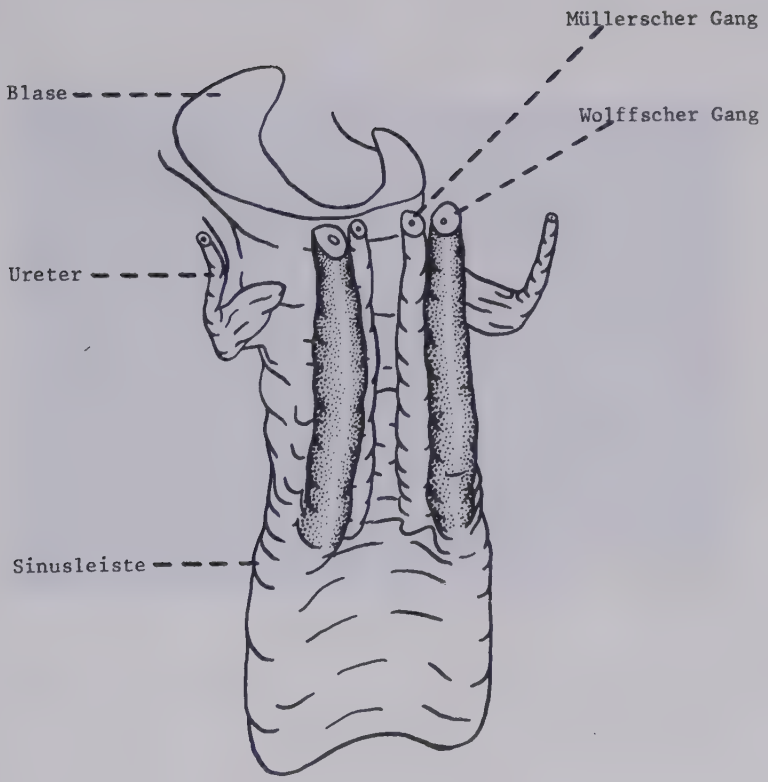


Abb.2: 15. Tag pc ♂. Indifferentes Stadium. Wolffsche und Müllersche Gänge sind noch voneinander getrennt.

Abb.3: Histologischer Querschnitt vom 15. Tag pc ♂ (x 65)
Die Wolffschen Gänge münden in den Sinus. Die Müllerschen Gänge sind ihnen medial angelagert.

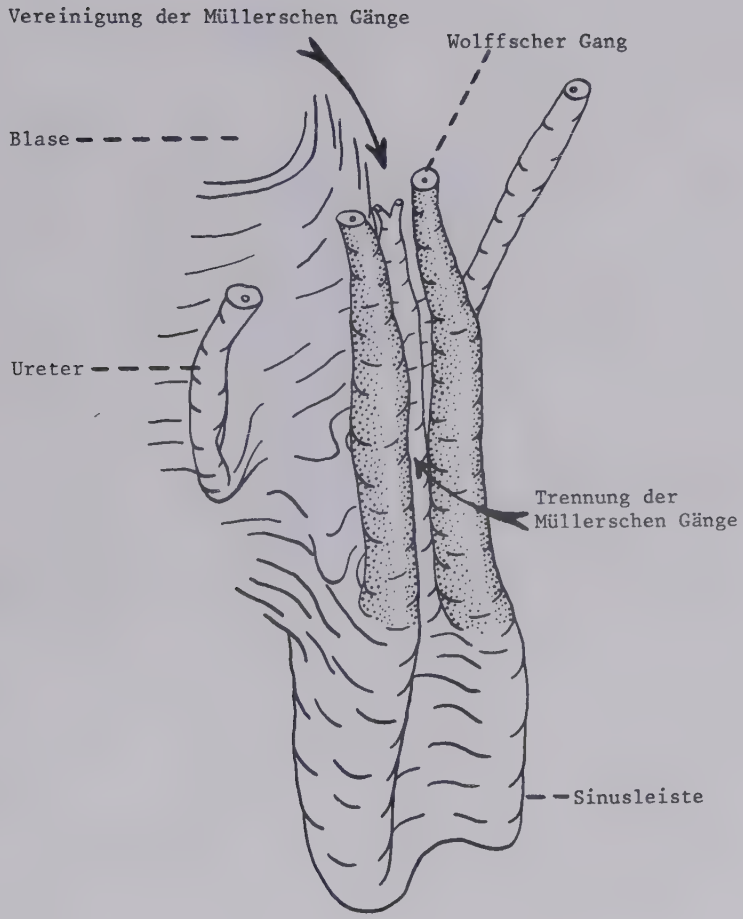


Abb.4: 16. Tag pc ♂. Die Müllerschen Gänge sind fusioniert. Im oberen Abschnitt setzt ihre Degeneration ein.

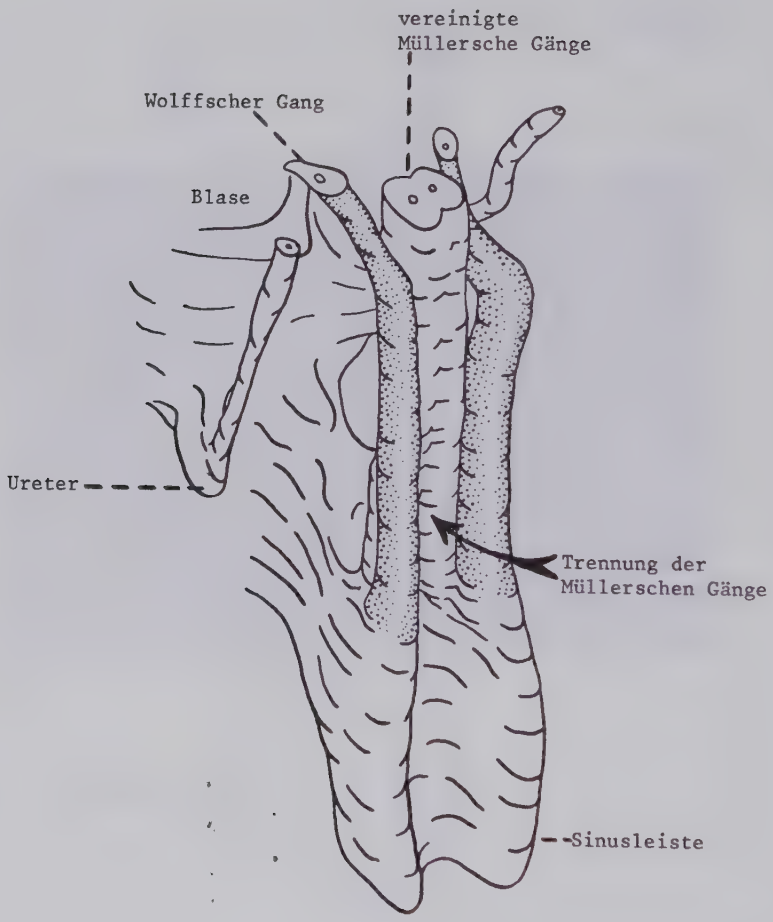


Abb.5: 16. Tag pc ♀. Die Wolffschen Gänge zeigen im rekonstruierten Bereich noch keine Zeichen der Degeneration. Die fusionierten Müllerschen Gänge sind deutlich dicker als beim männlichen und beim Tfm-Embryo aus dem gleichen Wurf.

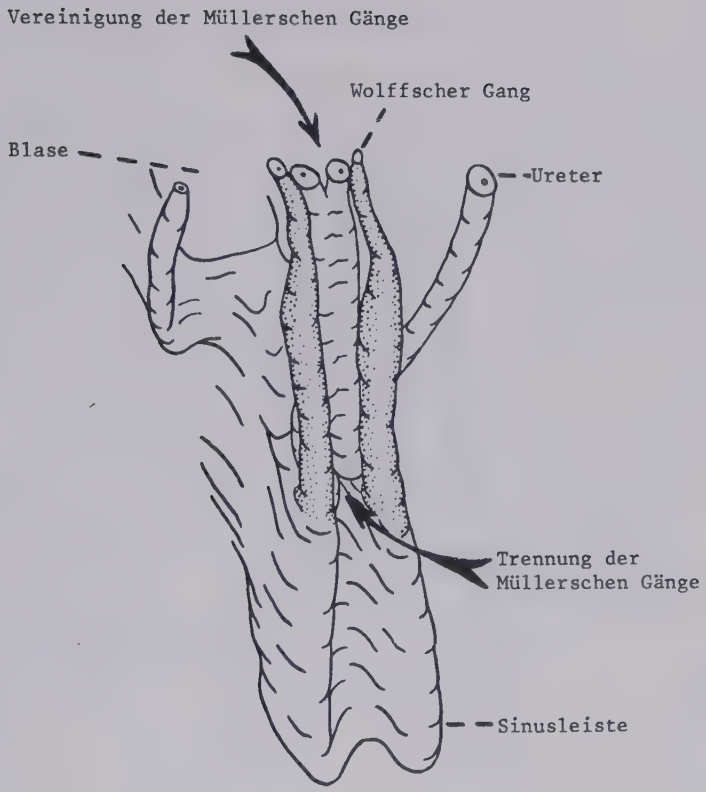


Abb.6: 16. Tag pc Tfm. Im cranialen Abschnitt der Müllerschen Gänge finden sich ähnliche Zeichen der Rückbildung wie beim Männchen. (Die geringere Größe beruht auf einer zufälligen Variation innerhalb des Wurfs).

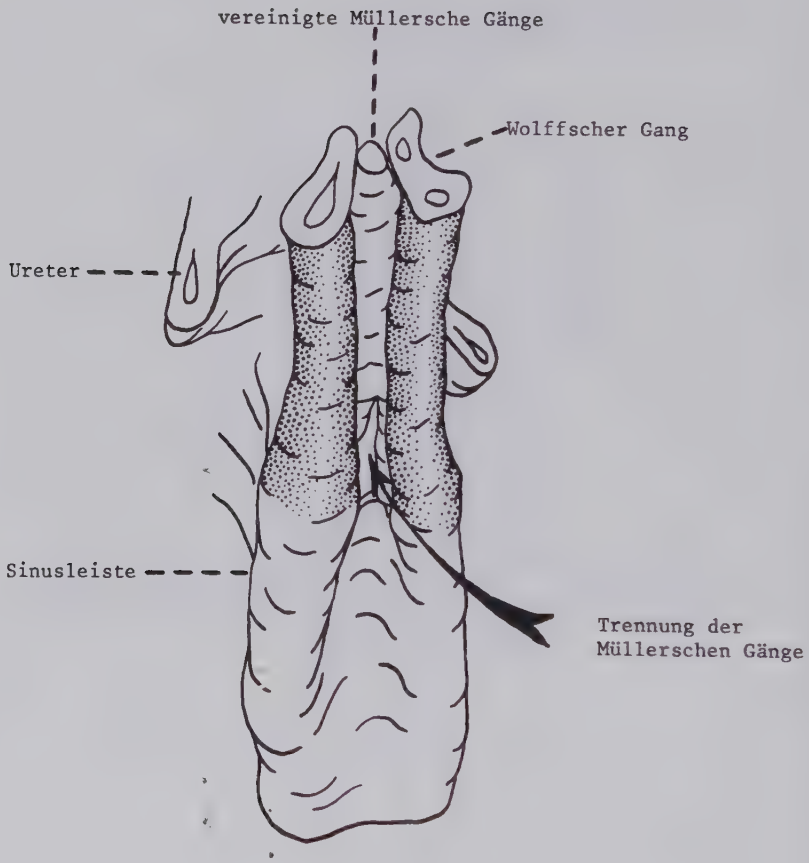


Abb.7: 17. Tag pc ♂. Die Wolffschen Gänge nehmen an Dicke zu. Ventromedial von den Wolffschen Gängen ist das Auseinanderweichen der Müllerschen Gänge nach Art eines umgekehrten V sichtbar.
Die Rekonstruktionen der Abb. 7, 8 und 9 stammen aus demselben Wurf.

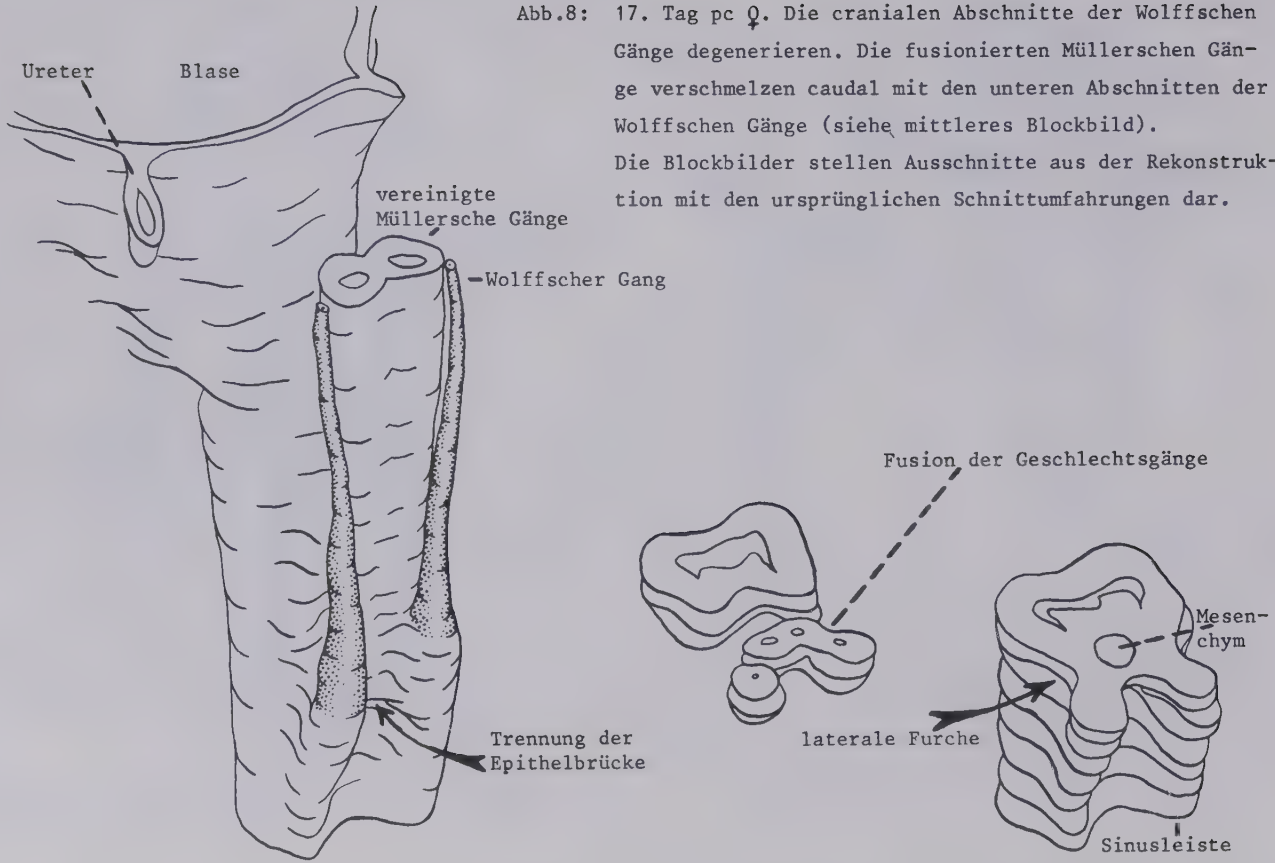


Abb.8: 17. Tag pc ♀. Die cranialen Abschnitte der Wolffschen Gänge degenerieren. Die fusionierten Müllerschen Gänge verschmelzen caudal mit den unteren Abschnitten der Wolffschen Gänge (siehe mittleres Blockbild).
Die Blockbilder stellen Ausschnitte aus der Rekonstruktion mit den ursprünglichen Schnittumfahrungen dar.

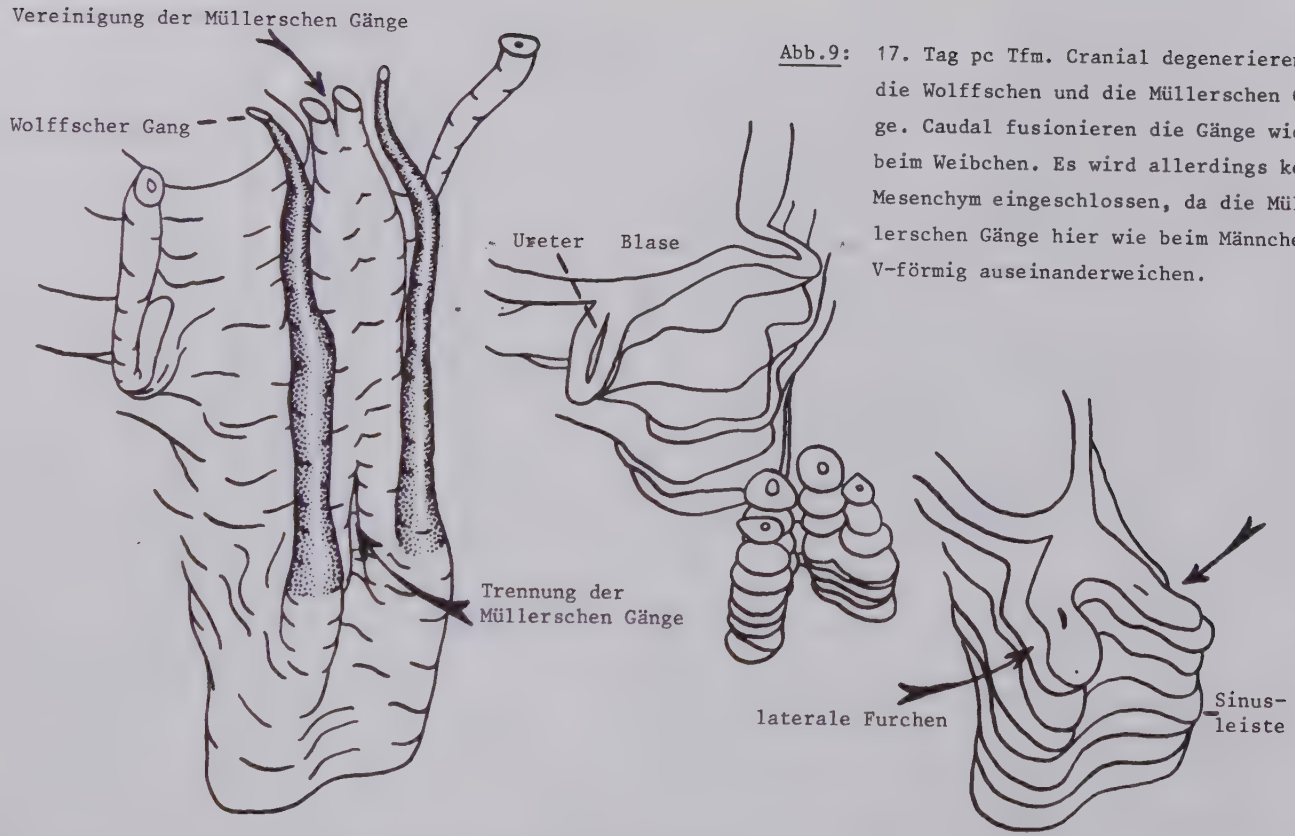


Abb.9: 17. Tag pc Tfm. Cranial degenerieren die Wolffschen und die Müllerschen Gänge. Caudal fusionieren die Gänge wie beim Weibchen. Es wird allerdings kein Mesenchym eingeschlossen, da die Müllerschen Gänge hier wie beim Männchen V-förmig auseinanderweichen.

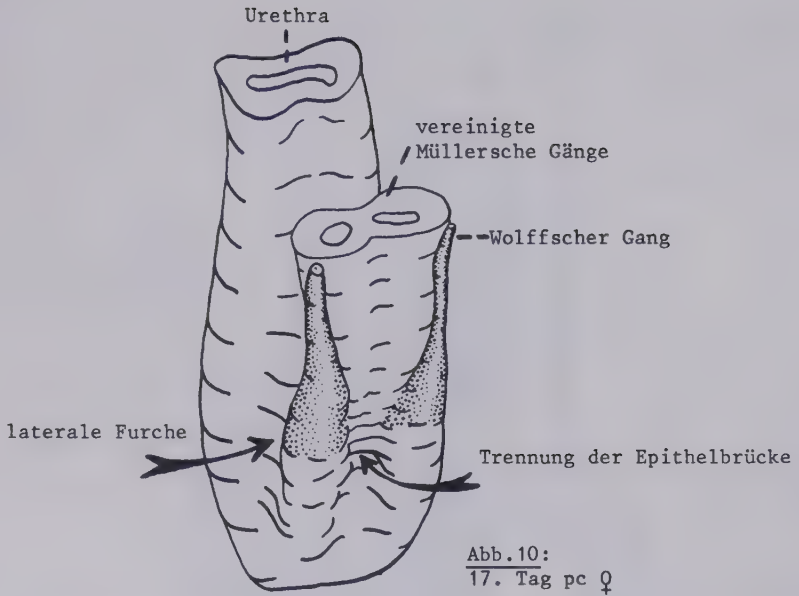


Abb.10:
17. Tag pc ♀

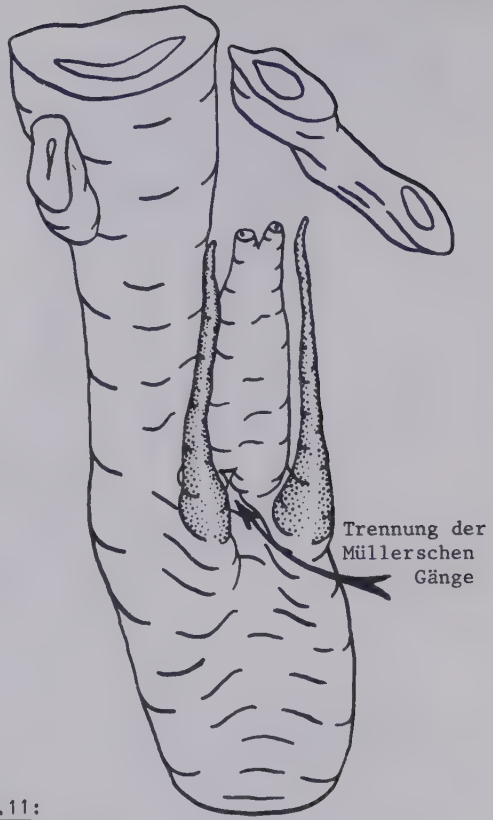


Abb.11:
17. Tag pc Tfm

Abb. 10 und 11: Beide Embryonen stammen aus einem anderen Wurf als die in Abb. 7 bis 9. Der weibliche Genitaltrakt (Abb.10) entspricht dem in Abb. 8. Im Tfm-Embryo (Abb.11) trennen sich die Müllerschen Gänge später, enden jedoch blind an der Sinuswand.

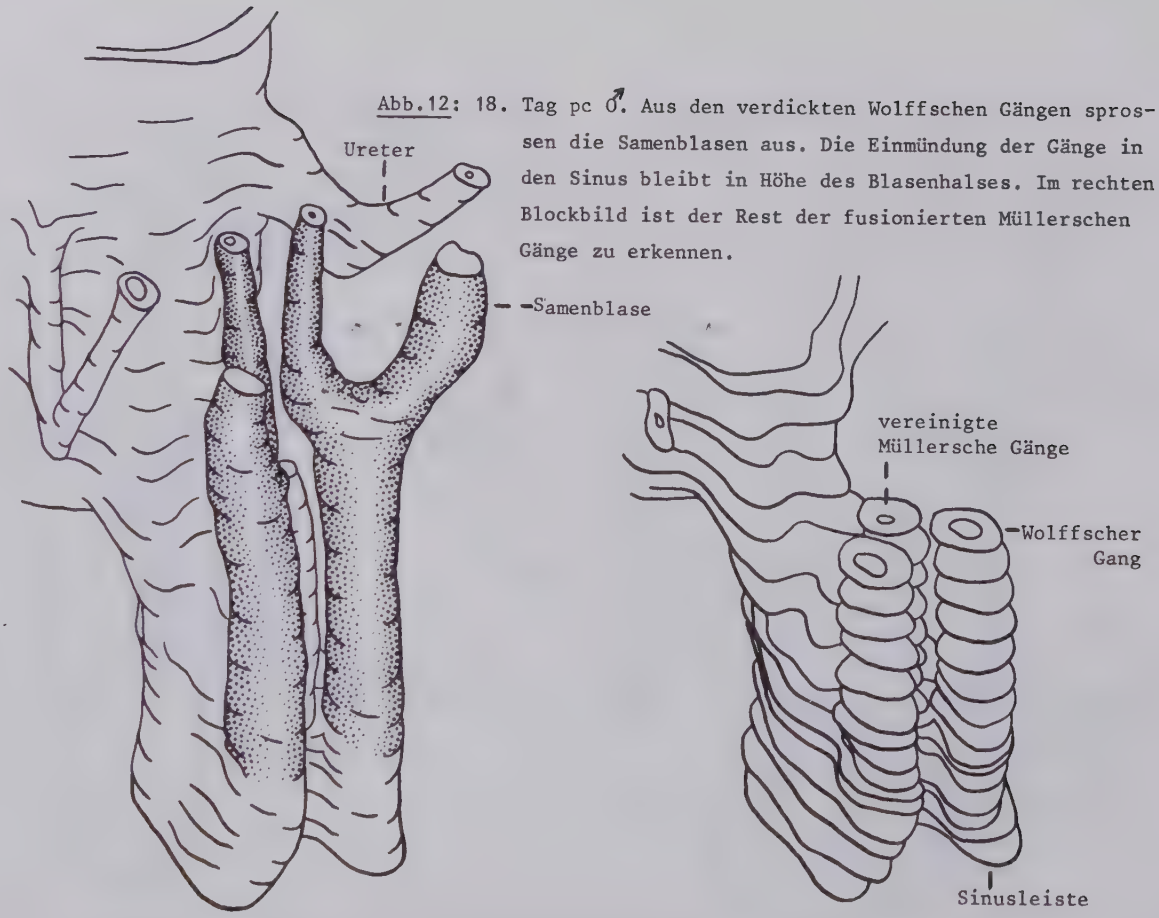


Abb.12: 18. Tag pc ♂. Aus den verdickten Wolffschen Gängen sprossen die Samenblasen aus. Die Einmündung der Gänge in den Sinus bleibt in Höhe des Blasenhalses. Im rechten Blockbild ist der Rest der fusionierten Müllerschen Gänge zu erkennen.

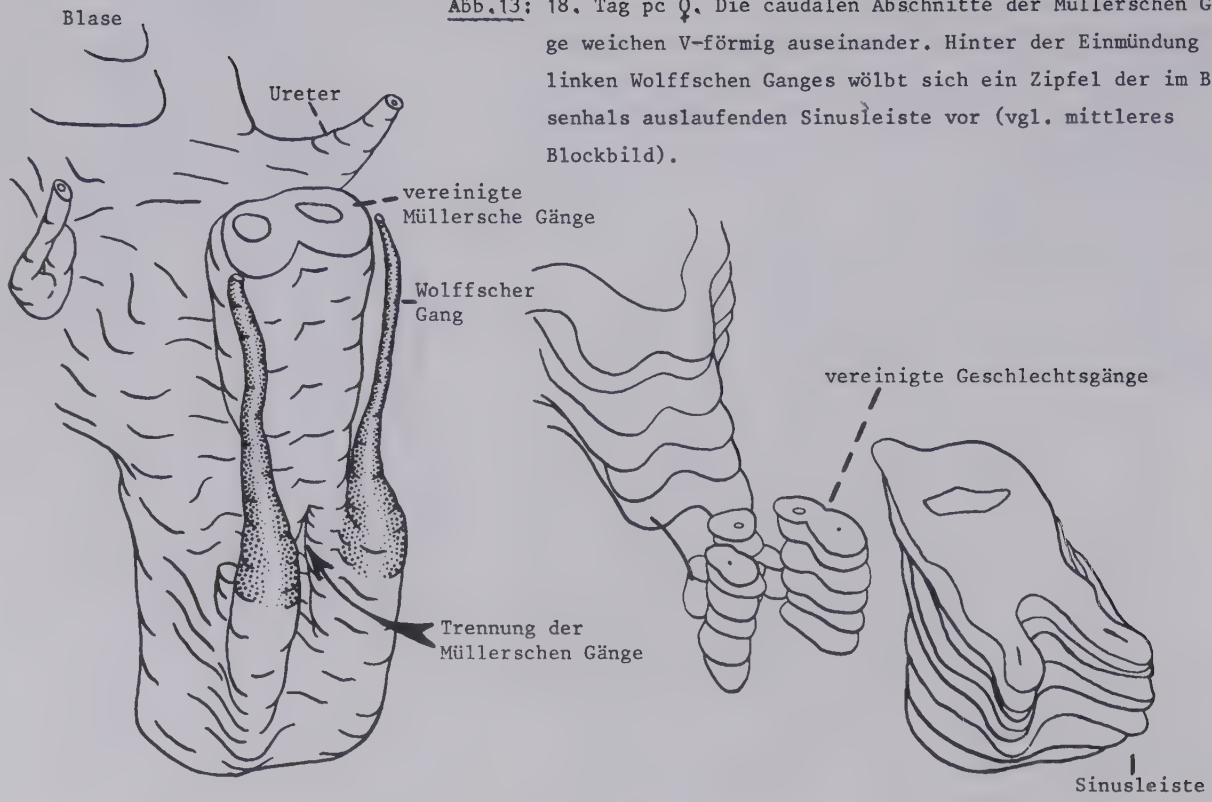


Abb.13: 18. Tag pc ♀. Die caudalen Abschnitte der Müllerschen Gänge weichen V-förmig auseinander. Hinter der Einmündung des linken Wolffschen Ganges wölbt sich ein Zipfel der im Blasenhals auslaufenden Sinusleiste vor (vgl. mittleres Blockbild).

Abb.14: 18. Tag pc Tfm. In einer mehr seitlichen Ansicht wird deutlich, daß sich die Vaginalanlage in spitzem Winkel von der Urethra abschnürt. Die Gangstrukturen verlängern sich in den abgeschnürten Bereich hinein.
Die in Abb. 12 bis 14 dargestellten Tiere stammen aus einem Wurf.

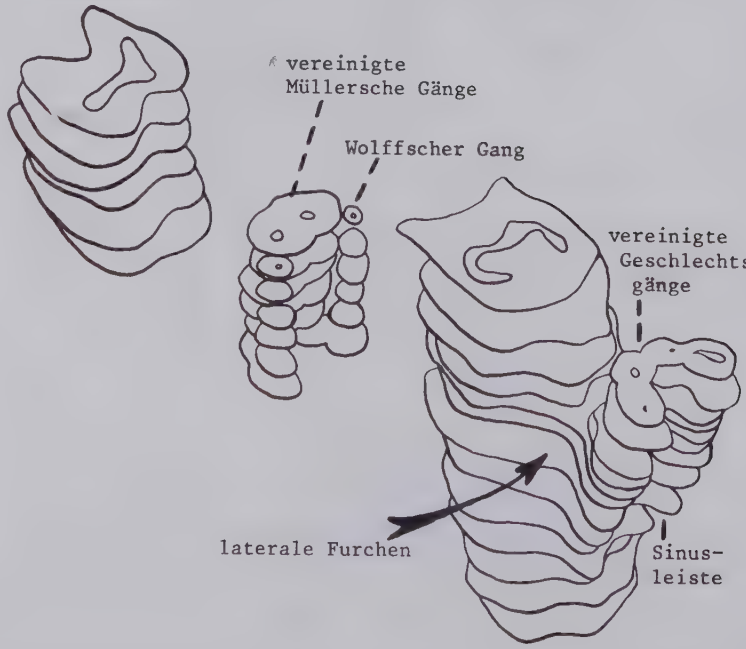
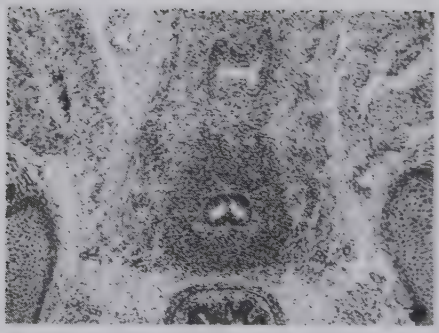
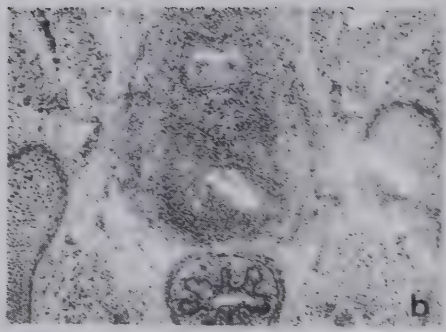


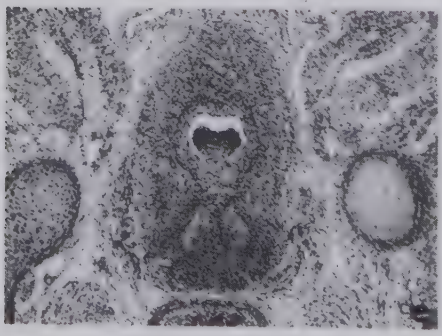
Abb.15: Histologische Querschnitte zur Rekonstruktion (Abb.14) vom 18. Tag Tfm (x 18).
a: Cranial finden sich die fusionierten Müllerschen Gänge und dorsal anliegend die degenerierenden Wolffschen Gänge.
b und c: In der Verschmelzungszone zwischen den Geschlechtsgängen ist die jeweilige Herkunft des Epithels gut zu erkennen.
d: Die vereinigten Wolffschen und Müllerschen Gänge beider Seiten sind voneinander getrennt. Vom Müllerschen Gang ist jeweils nur noch eine kleine Epithelspitze vorhanden.
e und f: Der vom Sinus urogenitalis sich abschnürende, zweizipfelige untere Abschnitt der Vaginalanlage besteht nach histologischen Kriterien aus Sinusepithel.

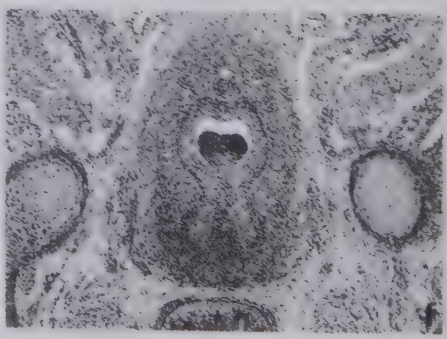



b

c

d




f

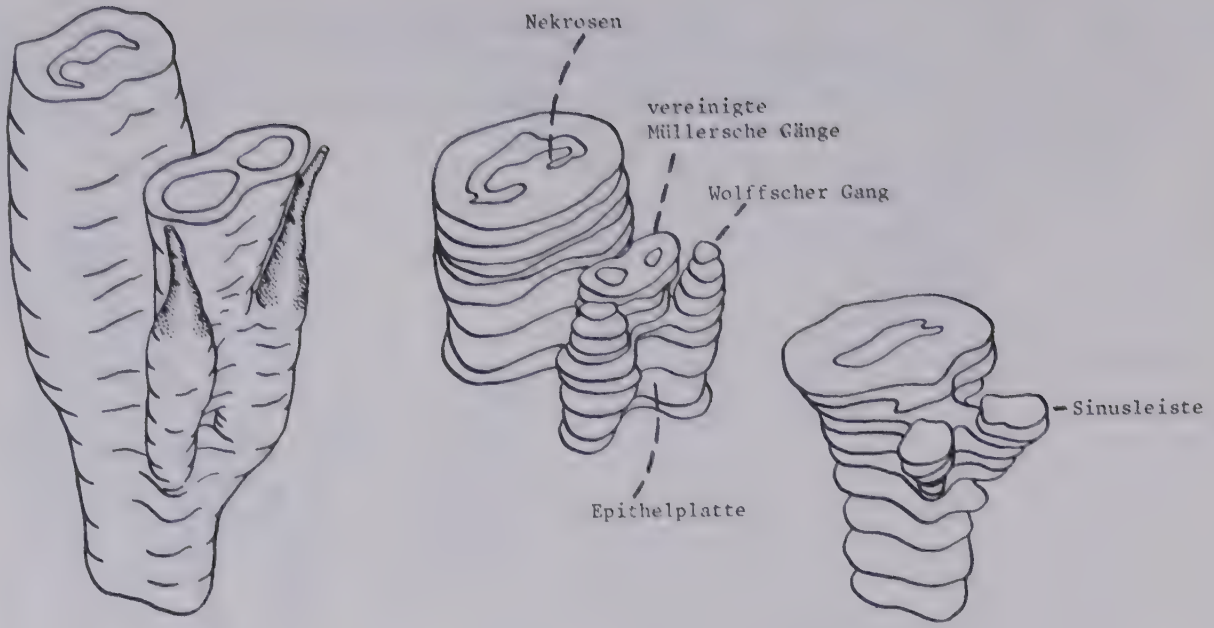


Abb.16: 18. Tag pc ♀. Die vereinigten Geschlechtsgänge enden caudal in einer Epithelplatte, die in den abgeschnürten Sinusleisten ausläuft. Diese bilden nun die zweizipfelige Spitze der Vaginalanlage.

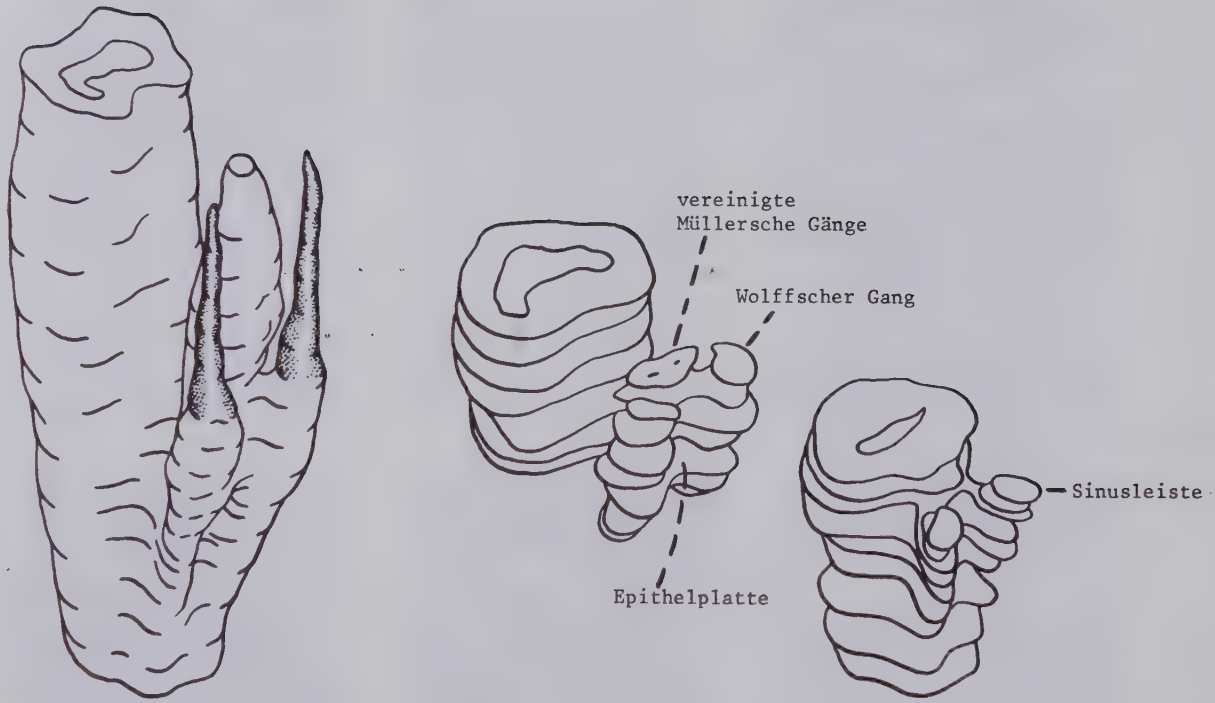


Abb.17: 18. Tag pc Tfm. Cranial sind die Geschlechtsgänge bis weit unterhalb vom Blasenhals abgebaut. Die Müllerschen Gänge sind (wie beim Weibchen) bis zu ihrem caudalen Ende fusioniert.
Die in Abb. 10 bis 17 dargestellten Tiere stammen aus einem Wurf.

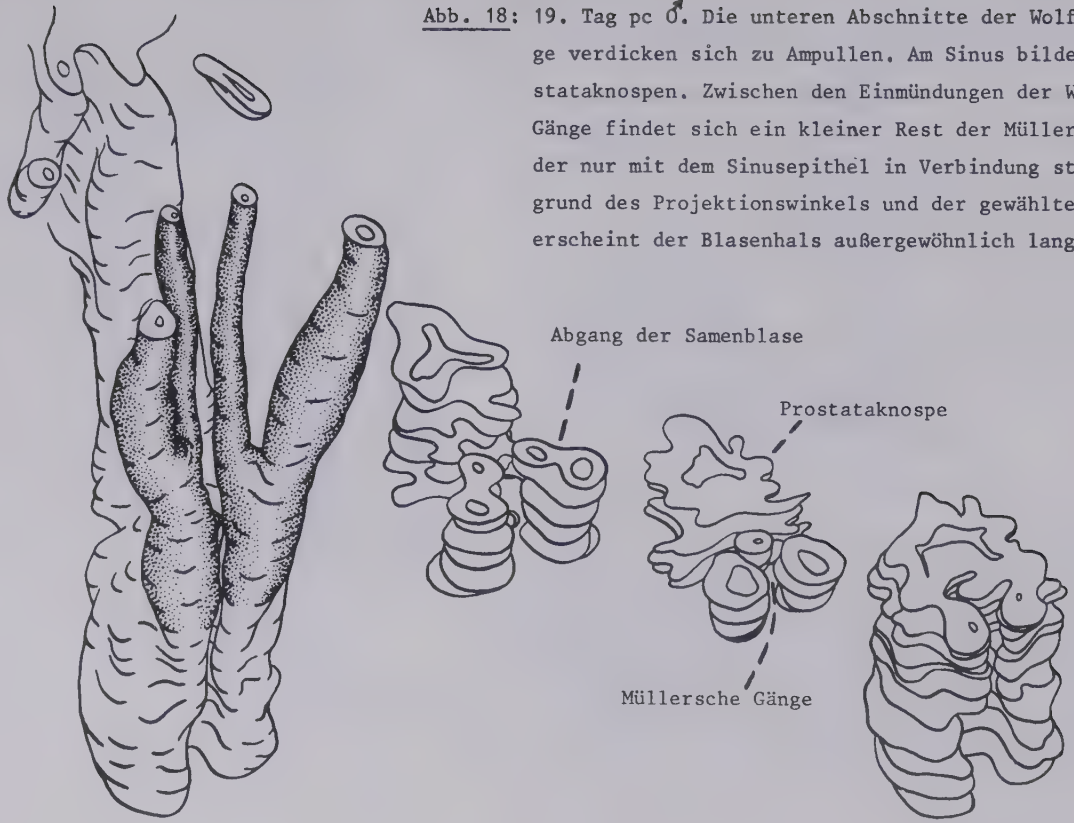


Abb. 18: 19. Tag pc ♂. Die unteren Abschnitte der Wolffschen Gänge verdicken sich zu Ampullen. Am Sinus bilden sich Prostataknospen. Zwischen den Einmündungen der Wolffschen Gänge findet sich ein kleiner Rest der Müllerschen Gänge, der nur mit dem Sinusepithel in Verbindung steht. (Aufgrund des Projektionswinkels und der gewählten Überhöhung erscheint der Blasenhals außergewöhnlich lang).

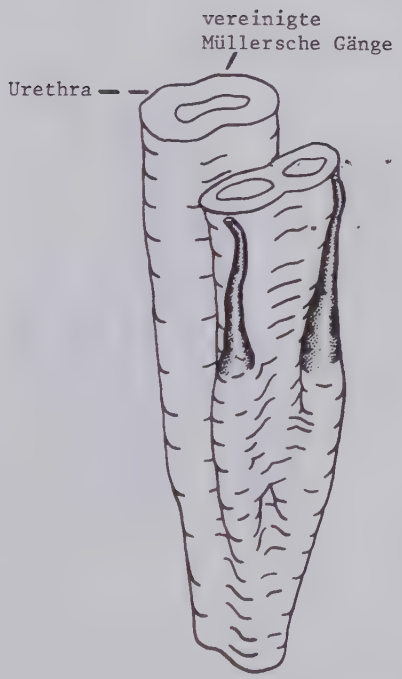
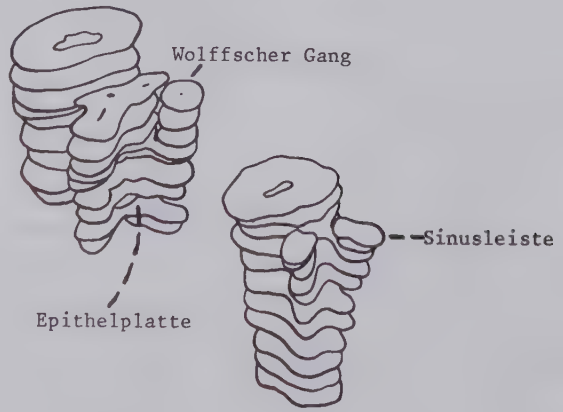


Abb.19: 19. Tag pc ♀. Die Rekonstruktion dieses weiblichen Genitaltraktes beginnt etwa in der Höhe, in der die Rekonstruktion des männlichen Genitaltraktes endet (Abb.18). Aus diesem Vergleich geht das Ausmaß der Abschnürung der Vaginalanlage und des Herabwachsens der Gänge hervor. Die Abschnürung des Sinusleisten eilt dem Herabwachsen der Gänge weiter voraus als in den vorausgegangenen Tagen.



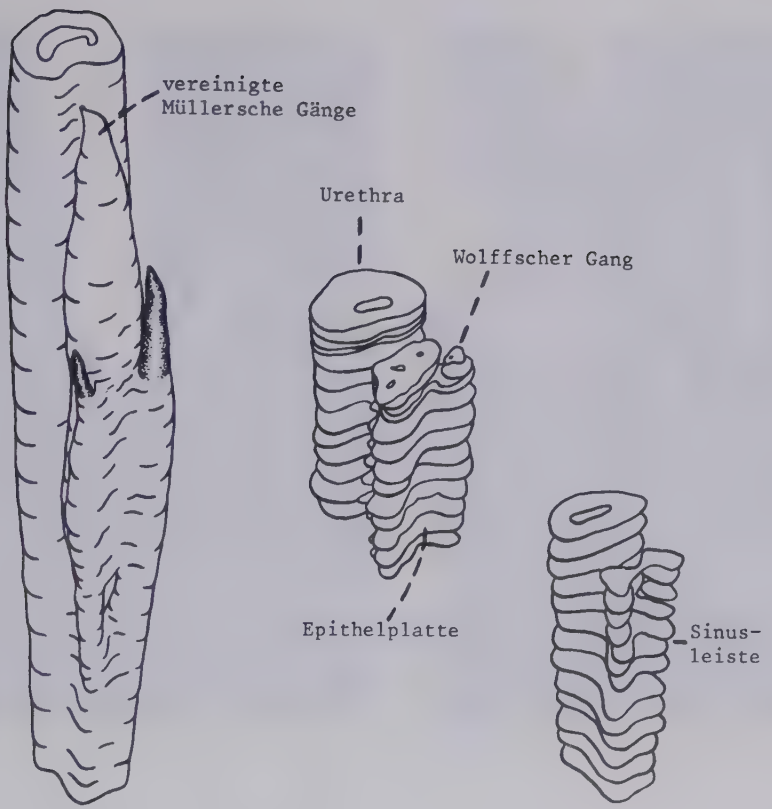


Abb.20: 19. Tag pc Tfm. Im unteren Abschnitt gleicht die Vaginalanlage der beim weiblichen Tier. Der Stumpf der degenerierenden Müllerschen Gänge überragt die unsymmetrischen Wolffschen Gänge. Er ist wesentlich länger als im entsprechenden männlichen Tier.
Die Rekonstruktionen vom 19. Tag sind in einem kleineren Maßstab abgebildet.

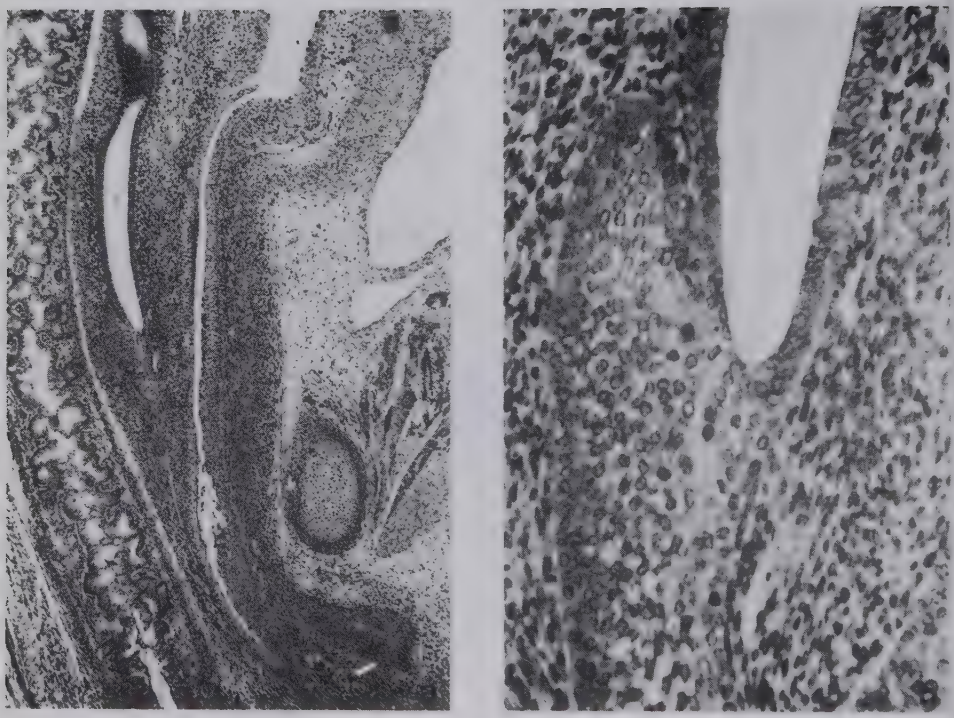


Abb. 21: Histologischer Längsschnitt vom 19. Tag pc ♀.
a: (x 20) Zwischen Rektum und Urethra entwickelt sich die Vagina. Sie hat sich bis an den Symphysenoberrand vom Sinus urogenitalis getrennt.
b: Ausschnitt (caudales Ende der Müllerschen Gänge, x 105). Bis zum Ende der Müllerschen Gänge besitzt die Vagina ein Lumen. Dorsal sind die Reste eines Wolffschen Ganges erkennbar, der mit dem Müllerschen Gang fusioniert ist. Caudal geht er (ohne scharfe Grenze) in Sinusepithel über.

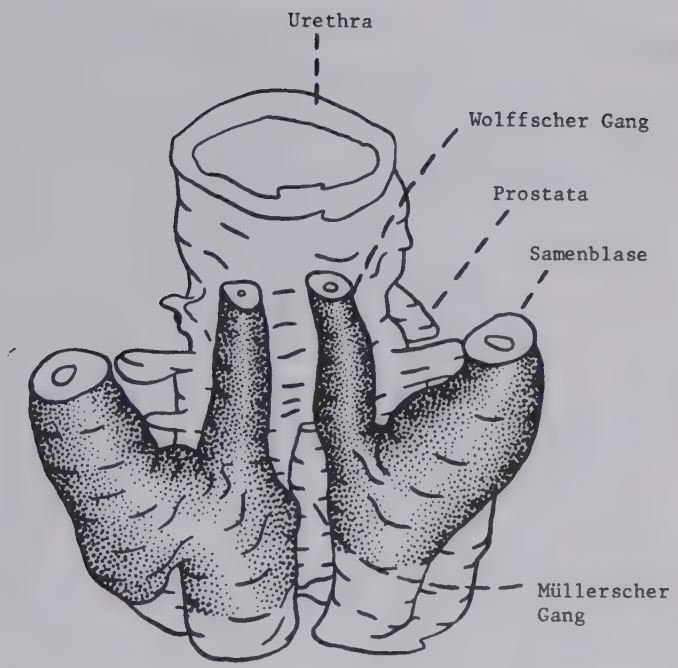


Abb.22: 20. Tag pc ♂. Samenblase und Prostata haben sich gegenüber dem 19. Tag weiter differenziert. Die Prostataregion erscheint gedrungener als am 19. Tag. Dies ist zum Teil bedingt durch eine im Rahmen der normalen Variation liegende größere Schnittdicke, die zu einer geringeren Überhöhung bei der Berechnung der Äquidistanzen führt.

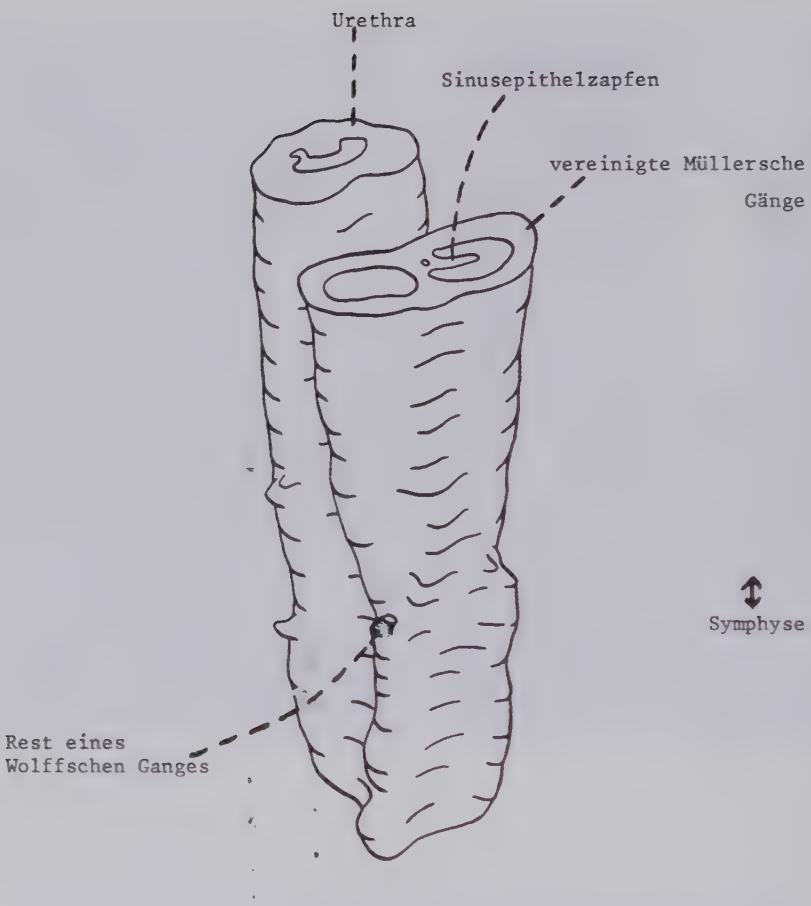


Abb.23: 20. Tag pc ♀. Die vereinigten Müllerschen Gänge gehen direkt in eine Platte aus Sinusepithel über. Kleine Reste der Wolffschen Gänge münden in diese Epithelplatte.

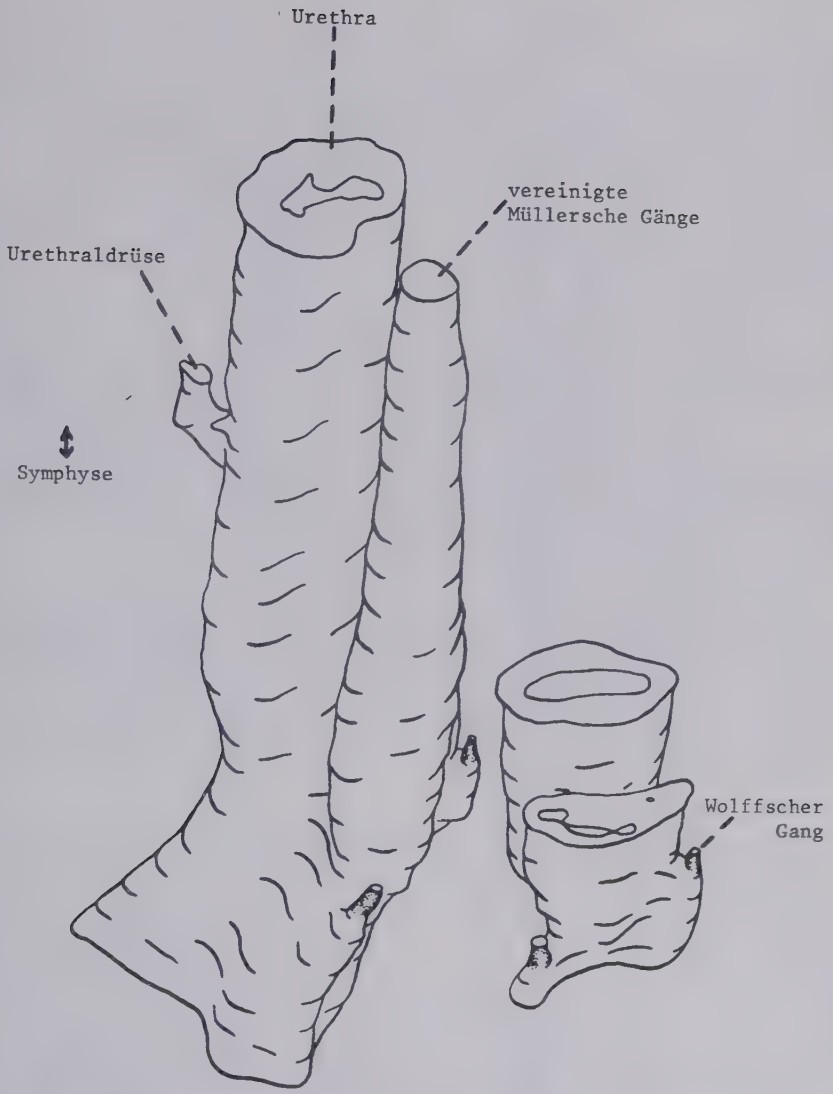


Abb.24: 20. Tag pc Tfm. Ventral ist ungefähr in Symphysenhöhe eine Urethraldrüse sichtbar. Die kurzen Reste der Wolffschen Gänge münden asymmetrisch in die Sinusepithelplatte. Der Ausschnitt rechts zeigt diese Region in einer mehr dorsalen Ansicht.

Abb.25: 20. Tag pc ♀. Asymmetrisch lange Reste der Wolffschen Gänge liegen ganz dorsal von den vereinigten Müllerschen Gängen. Darunter sind an der dorsalen Einbuchtung der Vaginalanlage die ursprünglich zweigeteilten abgeschnürten Sinusleisten zu erkennen. Der Pfeil zeigt die Grenze zwischen Sinusepithel und dem Ektoderm an.

Abb.26: 20. Tag pc Tfm. Ein langer zum Teil zystisch erweiterter Wolffscher Gang ist erhalten geblieben. Auch hier münden die Wolffschen Gänge knapp unterhalb des Übergangs von Müller- und Sinusepithel in die Epithelplatte ein.

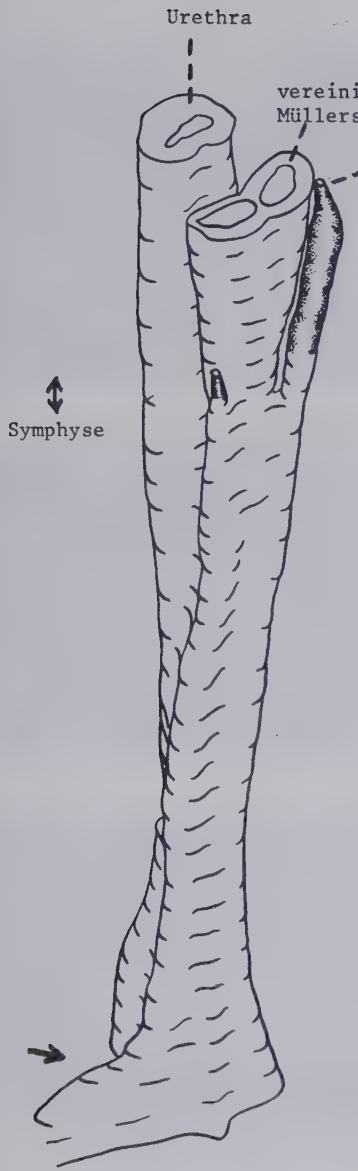

Urethra
vereinigte
Müllersche Gänge
Wolffscher
Gang
Symphyse

Abb. 25

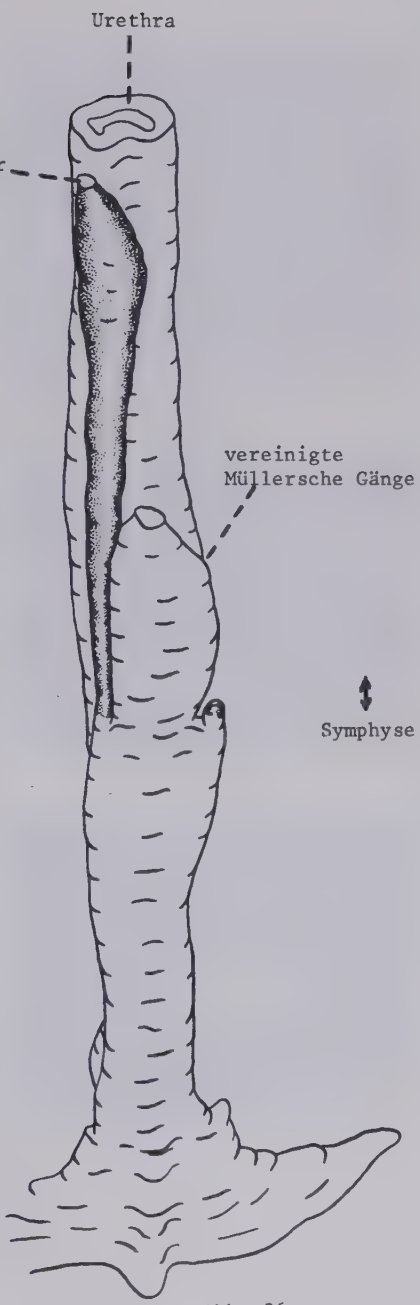
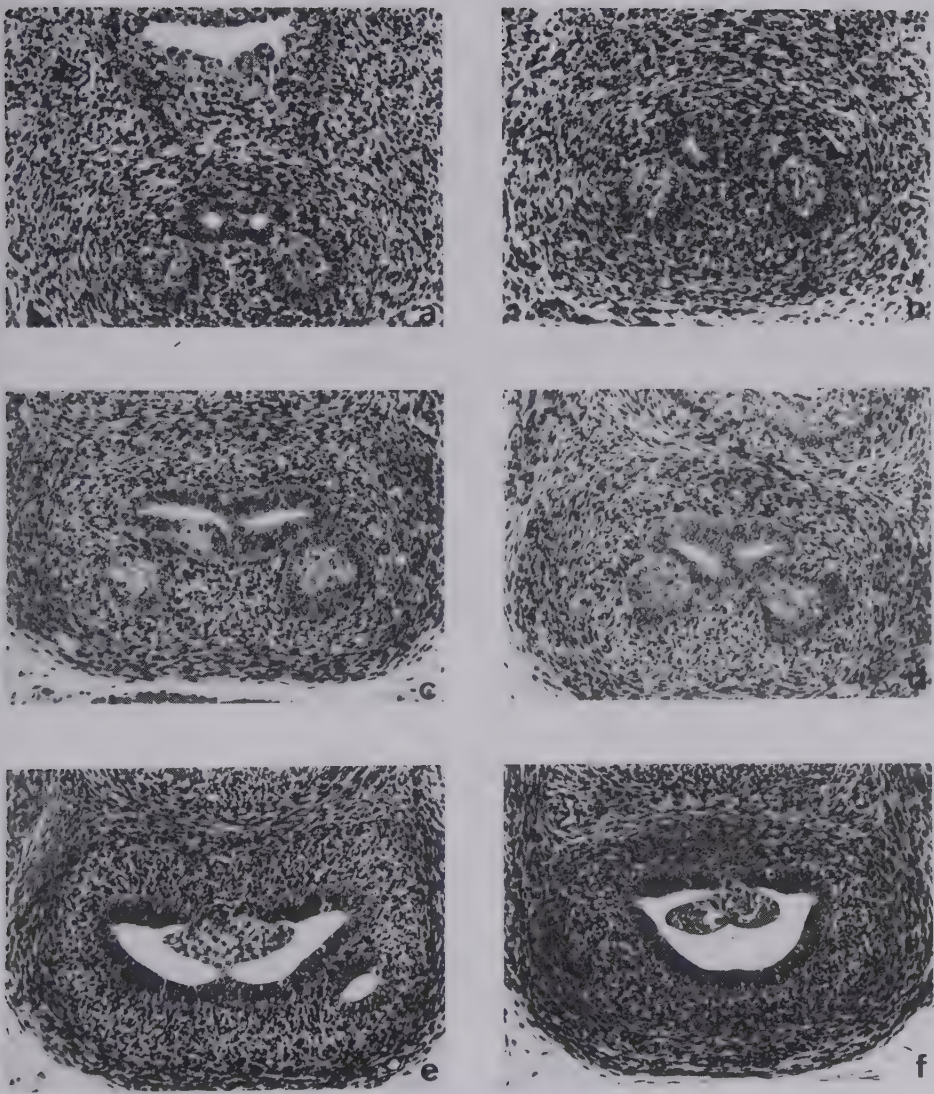

Urethra
vereinigte
Müllersche Gänge
Symphyse

Abb. 26

Abb.27: Histologische Querschnitte knapp über dem caudalen Ende der Müllerschen Gänge (x 45).
Sie zeigen die grundsätzliche übereinstimmung zwischen weiblichem (links) und testikulär feminisiertem Phänotyp (rechts). Mit zunehmendem Alter werden generell die Müllerschen Gänge an ihrem caudalen Ende größer und verdrängen die Wolffschen Gänge nach dorsal. Zum Teil ist in den Wolffschen Gängen Zelldetritus sichtbar. Am 17. Tag sind die Müllerschen Gänge im Tfm-Foeten caudal weniger weit fusioniert (b) als beim Weibchen (a). Am 19. und 20. Tag sind sie etwas schmächtiger (d,f). Auch in den Geschlechtsgängen der Tfm-Foeten sind Mitosen vorhanden (b,f).


a
b
c
d
e
f

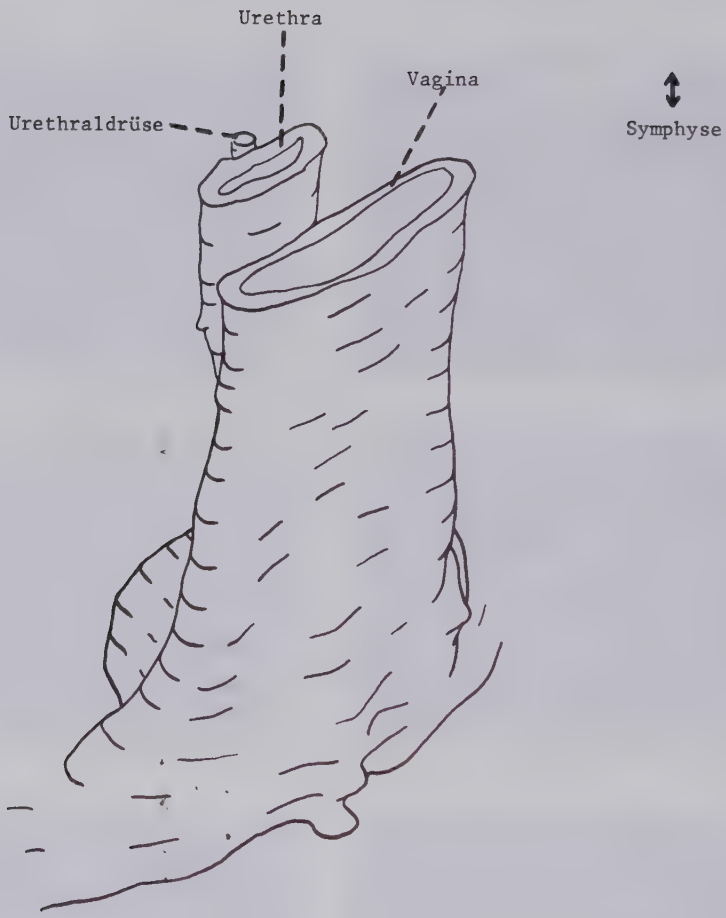


Abb.28: 22.Tag pc ♀. Die Vaginalanlage ist jetzt breiter als die Urethra. Das Septum zwischen den vereinigten Müllerschen Gängen ist verschwunden.

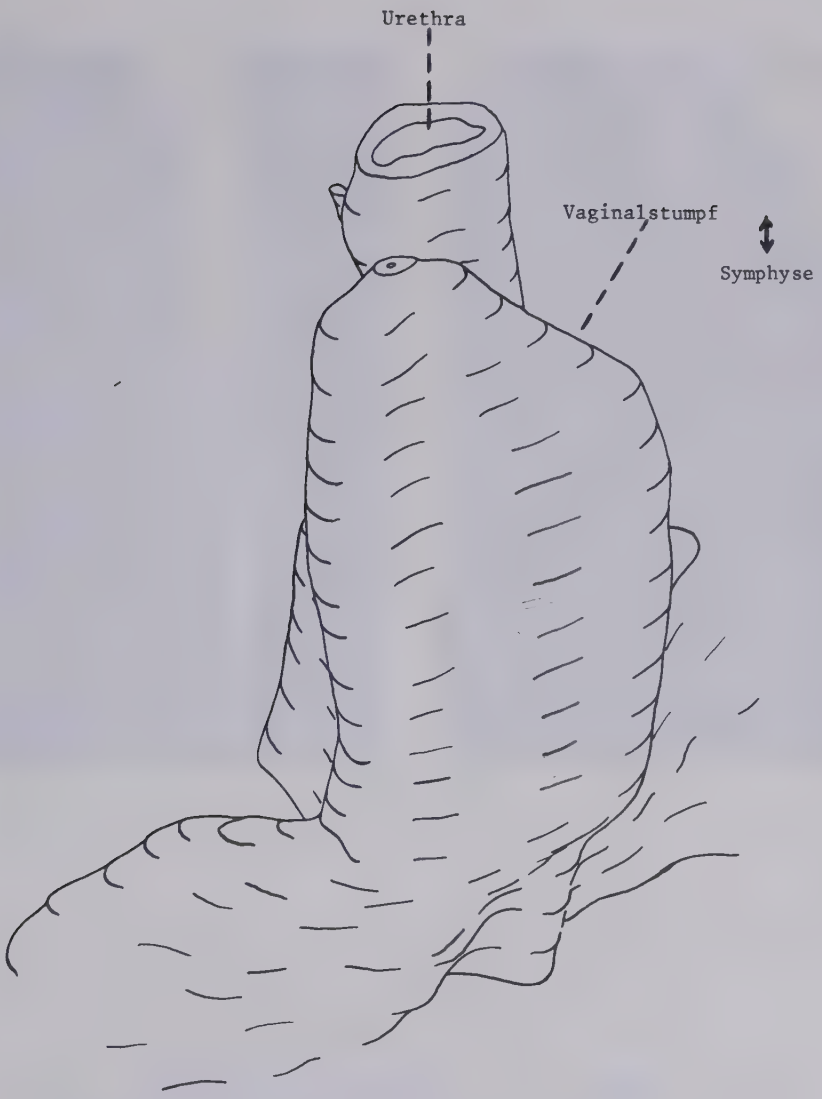


Abb.29: 22. Tag pc Tfm. Cranial ist die Vaginalanlage bis zum Symphysenunterrand abgebaut. Caudal entspricht sie der weiblichen Anlage.

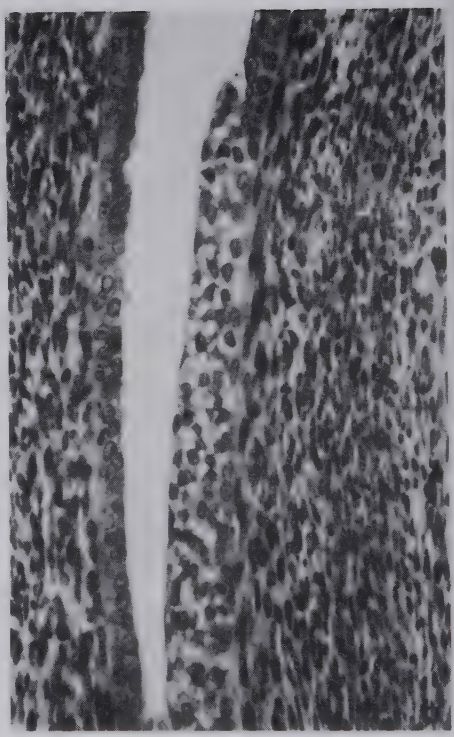


Abb. 30: Histologischer Längsschnitt vom 22. Tag pc ♀.
a: (x 20) Vagina und Urethra (nur angeschnitten) sind bis unterhalb der Symphyse getrennt. Das Müllerepithel kleidet den lumenhaltigen Vaginalteil aus. Caudal grenzt das Sinusepithel an verhornendes Plattenepithel.
b: Ausschnitt (x 105). Am Übergang von Müller- und Sinusepithel schiebt sich das Müllerepithel über den Sinusepithelzapfen hinweg weiter nach caudal.

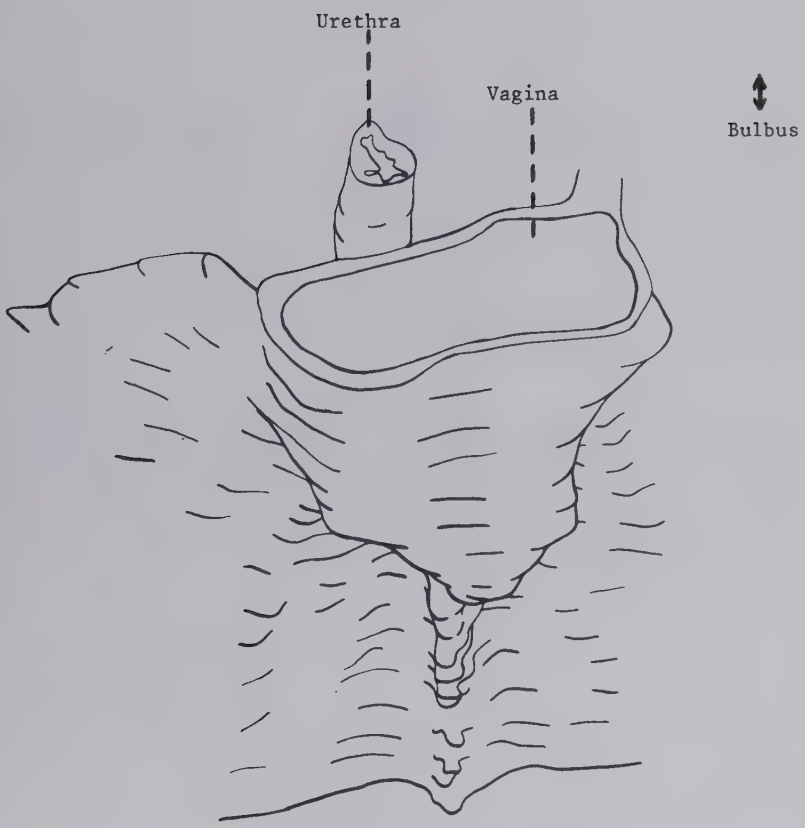


Abb.31: 24. Tag pc ♀. Die Vagina hat weiter an Volumen zugenommen. Nach caudal verschmälert sie sich zu einem soliden Epithelzapfen.

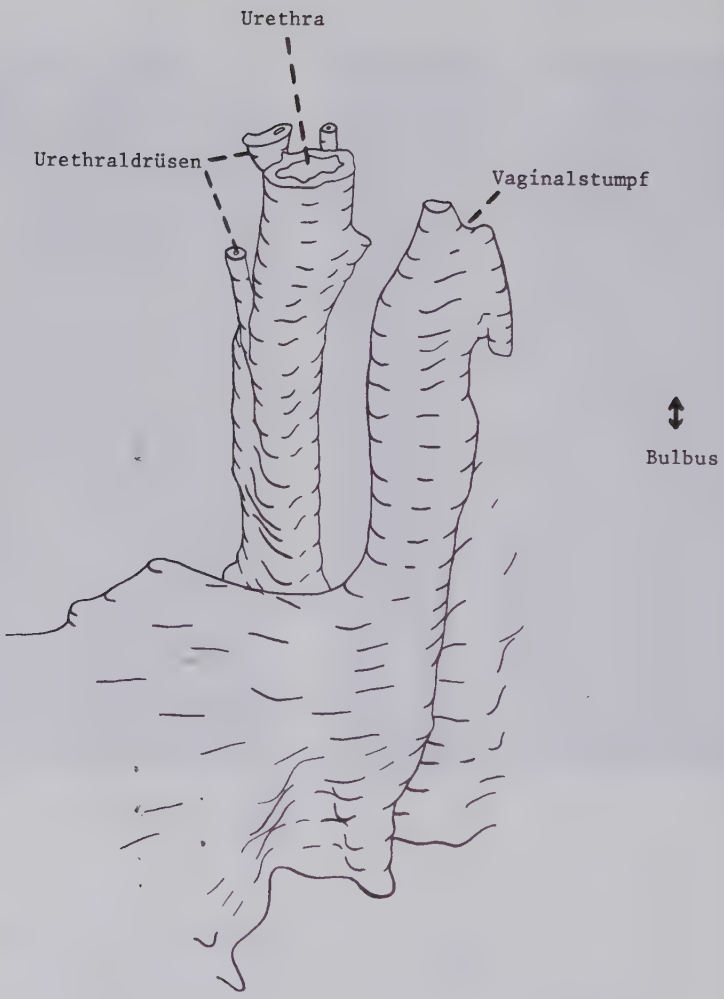


Abb.32: 24. Tag pc Tfm. Die Vagina ist schmal und asymmetrisch. Ihre linke Hälfte ist weiter zurückgebildet, daher kann man die Urethraldrüsen gut erkennen.
Die Tiere der Abb. 31 und 32 entstammen demselben Wurf.

Abb.33: 24. Tag pc ♀. Bei diesem normalen Weibchen blieb das Rudiment eines langen separaten Wolffschen Ganges erhalten. Es endet etwa in Höhe des Bulbus urethralis in der Vaginalwand.

Abb. 33

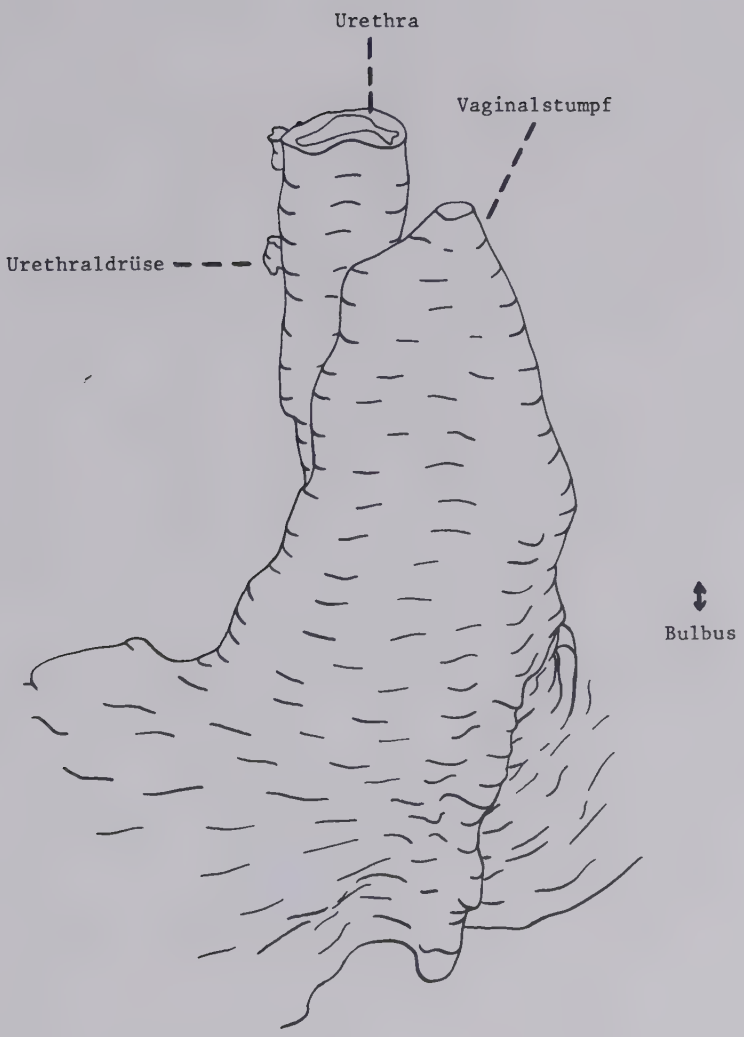


Abb.34: 24. Tag pc Tfm. Die Vagina ist cranial weiter degeneriert.
Sie beginnt jetzt unter der Symphyse.
Die Tiere der Abb. 33 und 34 entstammen demselben Wurf.

Abb.35: 28. Tag pc Tfm. Der Vaginalstumpf erscheint caudal gerafft. Er ist deutlich schmäler als der untere Abschnitt der weiblichen Vagina.

5.0 Dikussion

Lyon und Hawkes (1970) gehen in ihrer Erstbeschreibung der testikulär feminisierten Maus nicht näher auf die embryonale Entwicklung des kurzen Vaginalstumpfs ein. Bei der testikulären Feminisierung degenerieren die Müllerschen Gänge, da die Hoden AMH bilden, und die Wolffschen Gänge, weil sie auf das Testosteron der embryonalen Hoden nicht ansprechen können. Ohno (1971) schließt daraus, daß der Vaginalstumpf vom Sinus urogenitalis abstammen muß. Er läßt unberücksichtigt, daß die Geschlechtsgänge vor ihrer Rückbildung an der Vaginalentwicklung beteiligt sein könnten. Seine Hypothese impliziert, daß der untere Teil der weiblichen Vagina ebenfalls dem Sinus entstammt. Es erscheint daher sinnvoll, die Entwicklung der Tfm-Vagina direkt zu untersuchen, und sie mit der des männlichen und weiblichen Phänotyps zu vergleichen.

Aus der vorliegenden Arbeit geht hervor, daß die Entwicklung der Vagina komplizierter ist als es Ohno's Hypothese vermuten läßt. Es lassen sich zwei Prozesse abgrenzen aus deren Kombination letztlich die Vagina entsteht:

1. Die caudalen Enden der Wolffschen und Müllerschen Gänge fusionieren und bilden die Vaginalknospe. Die vereinigten Gänge verlängern sich hinter dem Sinus nach caudal.

2. Vor den herabwachsenden Gängen wird vom Sinus urogenitalis von cranial nach caudal fortlaufend Material abgetrennt und dann vom vorwachsenden Müllerepithel ersetzt.

Diese Vorgänge laufen im wesentlichen beim weiblichen und testikulär feminisierten Tier gleich ab. Beim Tfm-Tier werden die gebildeten Strukturen jedoch von cranial nach caudal abgebaut, so daß das obere Ende des Vaginalstumpfs mit Fortschreiten der Entwicklung stets weiter caudal zu finden ist. Im folgenden diskutiere ich die Ergebnisse im einzelnen.

5.1 Indifferentes Stadium

Bis zum 16. Tag pc der Entwicklung sind die Beziehungen zwischen den Geschlechtsgängen und dem Sinus urogenitalis beim männlichen, weiblichen und testikulär feminisierten Phänotyp prinzipiell gleich.

Raynaud (1942, S. 20) stellt fest: "Pendant cette periode du développement (13^{e} au 16^{e} jour) les types des connexions réalisés entres les voies génitales et le sinus sont fondamentalement semblables dans les deux sexes." Diese Aussage kann auch auf das testikulär feminisierte Tier erweitert werden. Unterschiede treten nur cranial bei der Rückbildung der Geschlechtsgänge auf.

5.2 Enstehung der Vaginalanlage

Die Entwicklung der Vagina wird sowohl beim Weibchen als auch beim testikulär feminisierten Tier durch die Fusion der Wolffschen und Müllerschen Gänge eingeleitet.

Am 17. Tag pc werden erstmals deutliche Unterschiede zwischen männlichem und weiblichem Phänotyp erkennbar. Beim Männchen beginnt unter Einfluß des Testosterons die Entwicklung der Samenblase aus den Wolffschen Gängen und der Prostata aus dem Sinus. Die ursprüngliche Einmündung der Wolffschen Gänge in den Sinus knapp unter dem Blasenhals wird beibehalten."The mesonephric ducts - now the deferent ducts - retain their original points of attachment at the urethra." (Witschi, 1970, S. 16)

Ebenso wie beim Weibchen fehlt beim Tfm-Tier die Wirkung des Testosterons, und es kann sich eine Vaginalanlage ausbilden. Bereits 1971 bemerkten Elger et al., daß sich beim Kaninchen eine "Müllervagina" nur formieren kann, wenn keine

Samenblase vorhanden ist. Bok und Drews (1983) sprechen von einer "Abschaltung" der Vaginalentwicklung durch das Testosteron.

Die Vaginalanlage entsteht am 17. Tag pc als neue zusätzliche Bildung ("the uterine rudiment becomes supplemented by the vagina", Witschi, 1970, S. 18) aus der Fusion von Wolffschen und Müllerschen Gängen.
Entsprechendes stellten Bok und Drews (1983, S. 283) in ihrer Arbeit fest:"The characteristic features of the explants grown without testosterone were ...finally longitudinal fusion of Wolffian and Müllerian ducts."

Am 17. Tag pc ist noch ein geringer Unterschied zwischen weiblichem und testikulär feminisiertem Phänotyp zu beobachten. Beim Tfm-Embryo vereinigen sich die Müllerschen Gänge caudal etwas später. Ihr V-förmiges Auseinanderweichen ähnelt mehr dem männlichen Phänotyp. Der Ansatz zu einer derartigen Entwicklung ist als Variation auch bei einem normalen weiblichen Tier (vgl. Abb. 13) zu sehen.

5.3 Wachstumsrichtung der Vaginalanlage

In der weiteren Entwicklung der Vagina verlängern sich die Wolffschen und die Müllerschen Gänge nach caudal, d.h. die Vaginalbildung schreitet von cranial nach caudal fort.

Nach der heutigen Lehrmeinung, die auf Koff's Untersuchung menschlicher Embryonen (1933) und auf Forsberg (1963) zurückgeht, wird angenommen, daß die Einmündungsstelle der Genitalgänge auch bei der weiblichen Entwicklung erhalten bleibt: aus dem Sinus stammendes Material wachse als Sinovaginalhöcker nach cranial und verschiebe dabei die Reste der Wolffschen Gänge ebenfalls nach cranial. Durch Vergleich der Lage der vorhandenen Wolffschen Gänge mit Orientierungspunkten im Embryo - wie z.B. Úreterenmündung oder Symphyse - wird ersichtlich, daß sich beim Weibchen und beim Tfm-Tier die Geschlechtsgänge über die Ebene hinab nach caudal verlängern, an der ihr Wachstum beim Männchen durch die Bildung von Samenblasen und Prostata beendet wird. Beim Tfm-Tier sind außerdem trotz fortschreitender Degeneration der Müllerschen Gänge von cranial her, zu einem Zeitpunkt an dem beim Männchen der Rest der Müllerschen Gänge fast völlig verschwunden ist, noch lange weit unter den Blasenhals reichende vereinigte Müllersche Gänge zu finden (vgl. 20.Tag pc). Dies ist ein weiterer Hinweis auf eine Verlängerung der Müllerschen Gänge nach caudal.

Die obige Beobachtung stimmt mit der Witschi's an menschlichen Embryonen überein. Er schreibt (1970, S. 31): "At once it became evident that the vagina grows not upward but down. It does so in relative distances to landmarks...". Josso (1981, S. 179) bemerkt ebenfalls: "The major difference between male and female organogenesis of the urogenital sinus lies in the downgrowth of the vaginal plate".

5.4 Rolle der Wolffschen Gänge bei der Bildung der Vagina

Der Wolffsche Gang dient einerseits als (vorläufige) Verbindung der Vaginalanlage mit dem Sinus und andererseits als Führung für den herabwachsenden Müllerschen Gang.

Mit dem Wachstum nach caudal verschiebt sich die Fusionsebene der caudalen Enden der Genitalgänge und die Vereinigungsebene der Vaginalanlage mit dem Sinus nach caudal. Dabei scheint der Müllersche Gang dem Wolffschen Gang im Wachstum zu folgen: in jüngeren Stadien sind die Müllerschen Gänge im Vergleich zu den Wolffschen Gängen klein und lagern sich diesen vendromedial an. Im Lauf der Entwicklung nehmen die Müllerschen Gänge nach caudal an Stärke zu und das Verhältnis der Gangquerschnitte verschiebt sich zugunsten der Müllerschen Gänge. Zunächst treten also die Wolffschen Gänge mit dem Sinus in Verbindung; später werden sie von den Müllerschen Gängen nach dorsal abgedrängt.

Beim Herabwandern der Fusionsebene der Geschlechtsgänge verbreitert sich diese Zone nur unwesentlich und bei älteren Tieren sind separate Wolffsche Gänge stets weiter caudal anzutreffen als bei jüngeren. Folglich müssen sich die Geschlechtsgänge nach dem Vorwachsen der Müllerschen Gänge wieder voneinander trennen. Gruenwald (1941) beschrieb eine Leitfunktion der Wolffschen Gänge beim Wachstum der Müllerschen Gänge von der Gonade

zum Sinus. In Abwesenheit der Wolffschen Gänge können die Müllerschen Gänge nicht mehr weiter wachsen. Er beobachtete (beim Menschen und beim Hühnchen) oberhalb des Sinus eine entsprechende topographische Beziehung der beiden Geschlechtsgänge, wie sie beim Herabwachsen hinter dem Sinus vorliegt: am caudalen Ende der Müllerschen Gänge liegen beide Gänge innerhalb einer Basalmembran und werden nachfolgend durch eine eigene Basalmembran und durch Mesenchym getrennt. Deshalb kann für die Verlängerung der Müllerschen Gänge unterhalb der Blase auf eine ähnliche Bedeutung der Wolffschen Gänge wie cranial geschlossen werden.

Witschi beschreibt die Rolle des caudalen Endes der Wolffschen Gänge so: "The persisting short tubes and funnels serve to anchor the bud and to guide the decent of the vagina dorsally behind the urethra"(1970, S. 32). Für Mijsberg (1924) stellt der Wolffsche Gang ebenfalls die Verbindung zwischen Müllerschem Gang und Sinus her.

5.5 Beteiligung des Sinus urogenitalis an der Bildung der Vagina

Vom Sinus wird im Entwicklungsverlauf von cranial (unterhalb der ursprünglichen Mündung der Geschlechtsgänge) nach caudal fortschreitend Material abgetrennt und dann von den herabwachsenden Gängen ersetzt.

Am 17. Tag pc sind außer der beschriebenen Fusion der Geschlechtsgänge lateral am Übergang in den Sinus Einbuchtungen zu sehen, die Forsberg als beginnende Abschnürung von dorsalem Sinusmaterial deutet (Forsberg, 1963 S. 135: "This division is preceded by appearing of furrows..."). Die Abtrennung schreitet von cranial nach caudal fort (Raynaud, 1942; Forsberg, 1963); sie eilt im Lauf der Entwicklung dem Wachstum der Genitalgänge voraus. Es bildet sich jeweils unterhalb der fusionierten Gänge eine Epithelplatte aus abgeschnürtem Sinusmaterial aus. Cranial sind die Epithelgrenzen zwischen Wolffschen Gängen und Sinus nicht eindeutig. Es scheint eine "Umwandlungszone" vorzuliegen, aus der sich die Geschlechtsgänge neu formieren. Caudal kurz vor der Verbindung zum Sinus erkennt man am 18. und 19. Tag pc eine Zweiteilung der Vaginalanlage. Sie entspricht wohl den oben beschriebenen Sinusleisten, die mit dem Abschnürungsvorgang herabwandern und dabei zunehmend nach medial gedrängt werden. Bei der neugeborenen Maus sind zum Teil noch Reste dieser Zweiteilung vorhanden. Raynaud (1942, S.85) schreibt hierzu: "Ce n'est qu'à la suite de la constriction bilatérale du sinus urogenital, que ces deux cordons s'accoleront et se fusionneront partiellement."

Die Wolffschen Gänge münden am 20. Tag pc in die Epithelplatte, ohne mit den Müllerschen Gängen zu verschmelzen. Sie sind später nur noch als aus der Entwicklung zu verstehende Variante (vgl. Gartnersche Gänge beim Menschen) zu erkennen (Abb. 33). Müllerepithel und Sinusepithel berühren sich nun,

es ist eine deutliche Grenze ausgeprägt, die bis zum 24. Tag pc erhalten bleibt (vgl. Forsberg, 1963) und an der man das weitere Vordringen des Müllerepithels nach caudal verfolgen kann. Es wächst am Sinusmaterial abwärts, ohne daß sich noch eine paarige Struktur ausbildet.

Entgegen der Annahme Cunha's (1975) ist der Vaginalstumpf der Tfm-Maus also nicht ohne weiteres mit einer Sinusvagina gleichzusetzen. Seine Ausprägung hängt mit dem - einer großen Variation unterliegenden - Ausmaß des Abbaus der gesamten Vaginalanlage beim Tfm-Tier zusammen.

5.6 Enstehung des Lumens

> Die Ausbildung eines Lumens in der Vaginalanlage wandert mit dem herabwachsenden Müllerepithel nach caudal.

In dem aus den vereinigten Müllerschen Gängen bestehenden Teil der Vaginalanlage bildet sich ein einheitliches Lumen durch die Degeneration des Septums aus. Dort wo das Müllerepithel am Sinus herabwächst, sind an der Epithelgrenze Detritusmassen im Sinusepithel eingeschlossen. Durch den Untergang des Sinusepithels kann hier ein Lumen entstehen. Der offene Teil der Vagina ist er-

weitert, so daß neben der Degeneration auch noch andere Faktoren eine Rolle spielen dürften."In the centre of the solid part of the sinus vagina, only scattered degeneration granules are found, a degeneration is probably not the only cause of a lumen formation" (Forsberg, 1963 S. 135).

5.7 Enstehung des Vaginalstumpfs beim Syndrom der testikulären Feminisierung

Bei der testikulär feminisierten Maus wird die angelegte Vagina fortlaufend von cranial nach caudal abgebaut. Ein variabler Rest bleibt als Vaginalstumpf zurück.

Die Vaginalanlage der testikulär feminisierten Maus wird primär wie die der weiblichen Maus angelegt und entwickelt sich nach caudal. Die Epithelgrenze zwischen Müller- und Sinusepithel ist ebenfalls ausgeprägt und bis zum 24. Tag pc erhalten. Die Anlage wird jedoch fortlaufend von cranial her abgebaut, so daß mit Abschluß der Entwicklung nur ein kurzer Vaginalstumpf vorhanden ist. Bei der Verkürzung der Vagina dürfte das AMH eine erhebliche Bedeutung haben. Aus den Untersuchungen von Picon (1971) und Josso et al. (1977) geht hervor, daß die AMH-Sensibilität der Müllerschen Gänge von cranial nach caudal wandert und daß obere Segmente der Gänge schon degenerieren können, während untere Abschnitte noch weiter wachen. Es ist daher vor-

stellbar, daß die bei der Entwicklung der Vagina unterhalb der Blase weiterwachsenden Müllerschen Gängen ebenfalls eine sensible Phase für AMH durchlaufen, die zeitlich nach den bislang bekannten Phasen liegt. Der obere Teil der gebildeten Tfm-Vagina aus Müllerepithel würde dann fortschreitend abgebaut. Asymmetrische Entwicklungen, die besonders bei älteren Tieren vorkommen, könnten durch unterschiedliche Wirkstoffkonzentration beim Nachlassen der AMH-Produktion oder durch ungünstige Lage der Hoden bei fehlendem Deszensus zu erklären sein.

Das Syndrom der testikulären Feminisierung ist beim Menschen entsprechend wie in dem Experimentalmodell Maus ausgeprägt (Jirásek, 1971; Migeon, 1980). Hier stellt ein zu kurzer Vaginalstumpf oft ein Problem dar. Meine Beobachtungen weisen darauf hin, daß der Zeitpunkt der Entfernung der Hoden für die Ausbildung der Vagina von erheblicher Bedeutung sein kann.

6.0 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit habe ich die Entwicklung des Vaginalstumpfs bei der testikulär feminisierten Maus im Vergleich zur Entwicklung des Genitaltraktes im männlichen und weiblichen Phänotyp untersucht. Aus Serienschnitten von Embryonen vom 15. Tag der Schwangerschaft an und von Jungtieren bis zum 8. Tag nach der Geburt habe ich räumliche Rekonstruktionen des Genitaltraktes gezeichnet.

Beim weiblichen und testikulär feminisierten Phänotyp verschmelzen die Wolffschen und Müllerschen Gänge an ihrem caudalen Ende miteinander und bilden die Vaginalknospe. Beim männlichen Phänotyp bleibt diese Vereinigung aus.

Die fusionierten Geschlechtsgänge verlängern sich nach caudal, ihre Verbindung mit dem Sinus wandert herab. Beim männlichen Phänotyp bleibt die ursprüngliche Einmündungsstelle bestehen.

In der Vaginalknospe halten die Wolffschen Gänge die Verbindung zum Sinus aufrecht und bilden eine Art Leitschiene für die Müllerschen Gänge.

Vor den herabwachsenden Gängen wird dorsal vom Sinus durch laterale Einschnürungen Material abgetrennt, in das sich die Gänge hineinverlängern.

Beim Syndrom der testikulären Feminisierung wird die Vaginalanlage von cranial her fortlaufend abgebaut. Ein variabler Rest bleibt als Vaginalstumpf zurück.

7.0 Literaturverzeichnis

BOK, G. and DREWS, U.: The role of the Wolffian ducts in the formation of the sinus vagina: an organ culture study.J.Embryol.exp.Morph.73, 275-295 (1983).

BOUIN, P. et ANCEL, P: Sur la signification de la glande interstitielle du testicule embryonnaire. C.R. Soc. Biol. 55, 1682-1684 (1903).

CUNHA, G.: The dual origin of vaginal epithelium. Am. J. Anat. 143, 387-392 (1975).

DREWS, U. and DREWS, U.: Regression of mouse mammary gland anlagen in recombinants of Tfm and wild-type tissues: testosterone acts via the mesenchyme. Cell. 10, 401-404 (1977).

ELGER,W., NEUMANN,F. and von BERSWORDT-WALLRABE,R.: The influence of androgen antagonists and progestogens on the sex differentiation of different mammalian species. In: Hormones in development (eds. M. Hamburgh and E.J.W. Barrington) 651-667. New York: Appleton-Century-Crofts (1971).

FORSBERG, J.G.: Derivation and differentiation of the vaginal epithelium. PhD Thesis. Lund: Ed Hakon Ohlssons Boktryckeri (1963).

FORSBERG, J.G.: Cervicovaginal epithelium: its origin and development. Am. J. Obstet. Gynecol. 115, 1025-1043 (1973).

FORSTER, F.: Perspektomat P 40, ein selbstzeichnender Apparat zur Herstellung von Blockbildern und Profilen. Kartograph. Nachr. 16 (2), 70-72 (1966).

GOLDSTEIN, J. L. and WILSON, J.D.: Studies on the pathogenesis of the pseudohermaphroditism in the mouse with testicular feminisation. J. Clin. Invest. 51, 1647-1658 (1972).

GRUENWALD; P.: The relation of the growing Müllerian duct to the Wolffian duct and its importance for the genesis of malformations. Anat. Rec. 81 (1), 1-19 (1941).

HAMADAH, H., NEUMANN, F. and JUNKMANN, K.: Intrauterine antimaskuline Beeinflussung von Rattenfeten durch ein stark gestagen wirksames Steroid. Acta endocr. 44, 380-388 (1963).

HAMILTON, BOYD and MOSSMANN: Human embryology. Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 4th ed. (1972).

HART, D. B.: A contribution to the morphology of the human urinogenital tract. J. Anat. Physiol. (London) 35, 330-375 (1901).

JIRÁSEK, J. E.: Development of the genital system and male pseudohermaphroditism. (ed.M.M.Cohen, JR) Baltimore: Johns Hopkins Press (1971).

JOSSO, N., PICARD, J. Y. and TRAN, D.: The antimüllerian hormone. Recent Progr. Horm. Res. 33, 117-167 (1977).

JOSSO, N.: Differentiation of the genital tract. In: Mechanisms of sex differentiation in animals and man. (eds. C.R.Austin and R.G. Edwards) 165-203. London, New York: Academic Press (1981).

JOST, A.: Recherches sur la differenciation sexuelle de l'embryon de lapin. II. Action des androgênes de synthese sur l'histogênese genitale. Arch. Anat. micr. Morph. exp. 36, 242-270 (1947a).

JOST, A.: Recherches sur la differenciation sexuelle de l'embryon de lapin. III. Rôle des gonades foetales dans la differenciation sexuelle somatique. Arch. Anat. micr. Morph. exp. 36, 271-315 (1947b).

JOST, A.: A new look at the mechanisms controlling sex differentiation in mammals. Johns Hopkins Med.J. 130, 38-53 (1972).

KOFF, A.K.: Development of the vagina in the human fetus. Contr. Embryol. No. 140, Carnegie Inst. 24, 59-90 (1933).

LYON, M.F. and HAWKES, S. G.: X-linked gene for testicular feminization in the mouse. Nature 227, 1217-1219 (1970).

MIGEON, C.J.: Male pseudohermaphroditism. Ann. Endocr. 41, 311-343 (1980).

MIJSBERG, W. A.: Über die Entwicklung der Vagina, des Hymen und des Sinus urogenitalis beim Menschen. Z. Anat. EntwGesch. 74, 684-760 (1924).

MÜLLER, Johannes: Bildungsgeschichte der Genitalien. Düsseldorf: Arnz (1830).

NEUMANN,F., ELGER,W., STEINBECK,H. and GRÄF,K.J.: The role of androgens in sexual differentiation of mammals. In: Intersexuality in the animal kingdom (ed.R. Reinboth) 407-421. Berlin, Heidelberg, New York: Springer (1975).

OHNO, S.: Simplicity of mammalian regulatory systems inferred by single gene determination of sex phenotypes. Nature 234, 134-137 (1971).

O'RAHILLY, R.: The development of the vagina in the human. In: Morphogenesis and Malformation of the genital system (eds.R.J. Blandau and D. Bergsma) Birth defects: Original article series 13 (2), 123-136. New York (1977).

PICON, R.: Effect of the rat fetal testis on the regression of the Mullerian ducts in vitro. In: Hormones in development (eds.M.Hamburgh and E.J.W.Barrington) 645-650. New York: Appleton-Century-Crofts (1971).

RAYNAUD, A.: Intersexualité provoquée chez la souris femelle par injection d'hormone mâle à la mère en gestation. C.R.Soc.Biol. 126, 866-868 (1937).

RAYNAUD, A.: Formation d'un urètre mâle, d'un penis et absence de vagin chez les souris femelles intersexuées. C.R.Soc.Biol. 127, 503-506 (1938).

RAYNAUD, A.: Recherches embryologiques et histologiques sur la différenciation sexuelle normale de la souris. Bull.Biol. France et Belgique, suppl. 29, 1-114 (1942).

STARCK, D.: Embryologie.
Stuttgart: Georg Thieme,3.Aufl. (1975).

THEILER, K.: The house mouse.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer (1972).

THIERSCH, C: Bildungsfehler der Harn- und Geschlechtswerkzeuge eines Mannes. Illustrirte Medizinische Zeitung 1, 7-16 (1852).

TONUTTI,E., WELLER,O., SCHUCHARDT,E. und HEINKE,E.: Die männliche Keimdrüse.
Stuttgart: Georg Thieme (1960).

TOURNEUX, F. et LEGAY, Ch.: Mémoire sur le developpement de l'uterus et du vagin. J.Anat. Physiol. (Paris) 20, 330-386 (1884).

TUCHMANN-DUPLESSIS, H. et HAEGEL, P.: Embryologie Fasc. 2: Organogènese. Paris, 2ème ed. (1970).

VALENTIN, G.: Handbuch der Entwickelungsgeschichte des Menschen mit vergleichender Rücksicht der Entwickelung der Säugethiere und Vögel. Berlin: Rücker (1835).

WILSON, J.D.: Sexual differentiation. Ann.Rev.Physiol. 40,279-306 (1978).

WITSCHI, E.: Development and differentiation of the uterus. In: Prenatal life (ed.H.C.Mack) 11-35. Detroit: Wayne State University Press (1970).

LEBENSLAUF

Am 5. Juli 1956 wurde ich, Rosemarie Beate Mauch, als Tochter des Malermeisters Kurt Mauch und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Schumacher, in Bietigheim geboren.

Vom April 1963 bis November 1966 besuchte ich die Grundschule und vom Dezember 1966 bis Juni 1975 das Gymnasium in Bietigheim-Bissingen, wo ich am 6. Juni 1975 die Reifeprüfung ablegte.

Im Oktober 1975 begann ich mit dem Studium der Humanmedizin an der Universität Tübingen. Im August 1977 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, im darauffolgenden Jahr den ersten Teil der Ärztlichen Prüfung und im März 1981 den zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung. Das Internatsjahr verbrachte ich im Diakonissenkrankenhaus und im Olgahospital in Stuttgart. Am 27. April 1982 schloß ich mit dem dritten Teil der Ärztlichen Prüfung mein Medizinstudium ab.